

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амикацин Каби 5 mg/ml инфузионен разтвор
Amikacin Kabi 5 mg/ml solution for infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml инфузионен разтвор съдържа 5 mg амикацин (под формата на сулфат) (*amikacin (as sulfate)*).

Всяка бутилка от 50 ml съдържа 250 mg амикацин.

Всяка бутилка от 100 ml съдържа 500 mg амикацин.

Всяка бутилка от 200 ml съдържа 1 000 mg амикацин.

Помощни вещества с известно действие

Всеки ml съдържа също 3,54 mg натрий (еквивалентен на 0,154 mmol натрий).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Прозрачен безцветен воден разтвор

pH: 3,5 – 5,5

Осмоалитет: 270 – 330 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амикацин Каби е показан за лечение на следните тежки инфекции, при възрастни и педиатрични пациенти (включително новородени), когато други антимикробни средства не са подходящи (вижте точка 5.1):

- Нозокомиални инфекции на долните дихателни пътища, включително вътреболнична пневмония (ВБР) и вентилатор-асоциирана пневмония (ВАП),
- Усложнени и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища, включително пиелонефрит,
- Усложнени интраабдоминални инфекции, включително перитонит,
- Остри бактериални инфекции на кожата и меките тъкани, включително инфекции при рани от изгаряния,
- Бактериален ендокардит (само в комбинация с други антибиотици).

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.

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20220257
Разрешение №	20-08-2024
BG/MA/MP -	66334
Одобрение №	/



Амикацин Каби обичайно се използва в комбинация с други подходящи антибиотици, за да покрие бактериалния спектър, срещан при съответната инфекция.

Дозировката и приложението на амикацин зависят предимно от вида на инфекцията и състоянието на пациента. Следва да се вземат предвид националните терапевтични ръководства.

Пациенти с нормална бъбречна функция

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

Препоръчваната 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 и деца (от 4 седмици до 11 години):

Препоръчваната интравенозна (при бавна интравенозна инфузия) доза при деца с нормална бъбречна функция е 15-20 mg/kg/ден, която може да се приложи като 15-20 mg/kg веднъж 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 (от 0 до 27 дни):

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

Преждевременно родени кърмачета:

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

Инфузионни обеми при пациенти с нормална бъбречна функция:

Доза mg на kg телесно тегло		Телесно тегло												
Амикацин 5 mg/ml		2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Амикацин 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
10		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
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

Точността на дозиране е по-висока, когато Амикацин 5 mg/ml инфузионен разтвор се прилага с инфузионна помпа.

Максимална дневна доза:

Дневната доза амикацин се определя от телесното тегло, съответно максималната доза се определя пропорционално на телесното тегло, освен ако не е указано друго.

При животозастрашаващи инфекции и/или инфекции, причинени от *Pseudomonas*, *Acinetobacter* или ентеробактерии, дозата може да бъде увеличена до 1,5 g на ден, но не трябва да се прилага за период, по-дълъг от 10 дни и само при постоянно наблюдение. Максималната доза при възрастни от 15 g не трябва да бъде надвишавана; при изчисляване на това количество следва да се има предвид предишно лечение с аминогликозидни антибиотици.

Поради изискването за коригиране на дозата, еднократно дневно дозиране на амикацин не се препоръчва за пациенти с фебрилна неутропения, бъбречна недостатъчност.

Продължителност на лечение

Общата продължителност на лечението не трябва да надвишава 7 до 10 дни, в зависимост от тежестта на инфекцията. При тежки и усложнени инфекции, при които лечението с амикацин надвишава 10 дни, е необходимо да се направи преоценка на приложимостта на лечението с амикацин, като евентуалното продължаване на лечението изисква мониторинг на серумните нива на амикацин, както и на бъбречната, слухова и вестибуларна функции.

Пациентите с инфекции, причинени от чувствителни бактерии, следва да се повлияват от лечението в рамките на 24 до 48 часа, при препоръчвания режим на дозиране. В случай, че не се наблюдава клиничен отговор в рамките на три до пет дни, е необходимо да се обмисли алтернативна терапия.

Препоръки за мониториране

При започване на лечението е необходимо да се направи оценка на бъбречната функция, като тя трябва да бъде преоценявана на регулярни интервали по време на лечението.

Мониторирането на плазмените концентрации на амикацин е строго препоръчително при всички пациенти, особено при пациенти в старческа възраст, новородени, пациенти със затлъстяване, както и такива с бъбречна недостатъчност или кистозна фиброза.

Серумните концентрации на амикацин трябва да бъдат мониторираны на втория или третия ден от началото на лечението, след което два пъти седмично и след промяна на дозата (вижте точка 4.4). Кръвни проби се вземат в края на дозовия интервал (най-ниска концентрация) и 30 - 90 минути след края на инфузията (най-висока концентрация). В случай на неколнократни дневни дози, най-високите нива не трябва да надвишават 30 - 35 микрограма/ml. Най-ниските нива трябва да са по-ниски от 10 микрограма/ml. При еднократна дневна дозировка следва да се имат предвид националните указания за мониториране на серумните концентрации.

Пациенти с увредена бъбречна функция

Мониторирането на бъбречната функция трябва да бъде извършвано при всички пациенти, приемащи амикацин и е задължително при пациентите с бъбречно увреждане.

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

В случай на бъбречно увреждане при гломерулна филтрация по-ниска от 70 ml/min, се препоръчва намаляване на дозата или дозиране през удължени интервали от време, тъй като може да се очаква акумулиране на амикацин. При пациенти с бъбречно увреждане натоварващата доза амикацин е 7,5 mg/kg телесно тегло. Дозовият интервал за отделните пациенти се изчислява като 9 пъти серумното ниво на креатинин. Ако например концентрацията на креатинин е 2 mg/100 ml, тогава препоръчаната 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/min ÷ нормален креатининов клирънс в ml/min) x амикацин 7,5 mg/kg телесно тегло.

Като упътване може да се използват стойностите, дадени в следната 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, подложени на хемодиализа или перитонеална диализа, получават половината от нормалната доза в края на диализната процедура.

Пациенти в старческа възраст

При пациентите в старческа възраст бъбречната функция може да бъде увредена. Тъй като амикацин се отделя чрез бъбреците, бъбречната функция трябва да бъде оценена, когато е възможно и дозата да бъде адаптирана, когато това е необходимо.

Пациенти с тежко затлъстяване

Амикацин прониква слабо в мастната тъкан. Подходящата доза може да се изчислява на база на изчислено идеалното телесно тегло на пациента, плюс 40 % от теглото над нормалното, като стойност за определяне на съотношението mg/kg. Коририране на дозата трябва да се извършва в зависимост от мониторинга на плазмените концентрации. Максималната доза от 1,5 g на ден не трябва да се надвишава. Продължителността на лечението не трябва да надвишава 7 до 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.

Начин на приложение

Само за интравенозна употреба.

Амикацин Каби трябва да се прилага само чрез интравенозна инфузия. Препоръчваната продължителност е 30 минути, но може да продължи до 60 минути.

Специфични препоръки за интравенозна употреба при педиатрични пациенти

При педиатрични пациенти количеството на прилагания разтворител зависи от количеството амикацин, поносимо за пациента. Разтворът нормално се влива за период от 30 до 60 минути. При кърмачета инфузията трябва да се прилага за 1 до 2 часа.

В случай, че при педиатрични пациенти се препоръчва разреждане, инфузионният разтвор се приготвя чрез добавяне на избраната доза към идентичен обем (разреждане 1:1) от един от разтворителите, изброени в точка 6.6, за да се постигне 0,25 % разтвор (2,5 mg/ml) амикацин (вижте точка 6.6).

Инфузионни обеми на разреждения 2,5 mg/ml разтвор на амикацин:

Дозировка mg за kg телесно тегло													
Телесно тегло													
Амикацин, разреден до 2,5 mg/ml													
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Амикацин 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
10	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
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
													ml

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба



Необходимо е повишено внимание при прилагане на пациенти с бъбречна недостатъчност, пациенти с увреждане на слуха или вестибуларния апарат, пациенти с нервномускулни нарушения или в случай, че пациентите са лекувани с друго активно вещество аминогликозид, непосредствено преди лечението с амикацин.

Невро/ототоксичност

Невротоксичност, проявяваща се като вестибуларна и/или билатерална слухова ототоксичност, може да се развие при пациенти, лекувани с аминогликозиди. Рискът от индуцирана от аминогликозиди ототоксичност е по-висок при пациенти с увредена бъбречна функция или при тези, при които лечението продължава повече от 5-7 дни, дори и при здрави пациенти.

Първоначално обикновено се развива глухота към високочестотни звуци, която може да бъде установена само чрез аудиометрично изследване. Може да се развие вертиго и загуба на равновесие, като тези прояви могат да бъдат доказателство за вестибуларно увреждане.

Други прояви на невротоксичност могат да включват изтръпване, мравучкане по кожата, мускулни потрепвания и гърчове. Пациентите, които развиват кохлеарно или вестибуларно увреждане, може да не проявяват симптоми по време на лечението, които да ги предупреждават за развитие на токсичност на осмия черепномозъчен нерв, а обща или частична необратима двустранна глухота или инвалидизиращо вертиго може да се развие, след като лечението е прекратено.

Индуцираната от аминогликозиди ототоксичност обикновено е необратима.

Употребата на амикацин при пациенти с анамнеза за алергия към аминогликозиди или при пациенти, които могат да имат субклинична бъбречна недостатъчност или увреждане на осмия черепномозъчен нерв, индуцирани при предишна употреба на нефротоксични и/или ототоксични агенти, трябва да бъде провеждана с повишено внимание, тъй като токсичността може да бъде кумулативна.

При тези пациенти амикацин трябва да се прилага само в случай, че по оценка на медицински специалист ползите от лечението надвишават потенциалните рискове.

Съществува повишен риск от ототоксичност при пациенти с митохондриални ДНК мутации (по-специално нуклеотид 1555 А до G субституция в 12S rРНК 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.

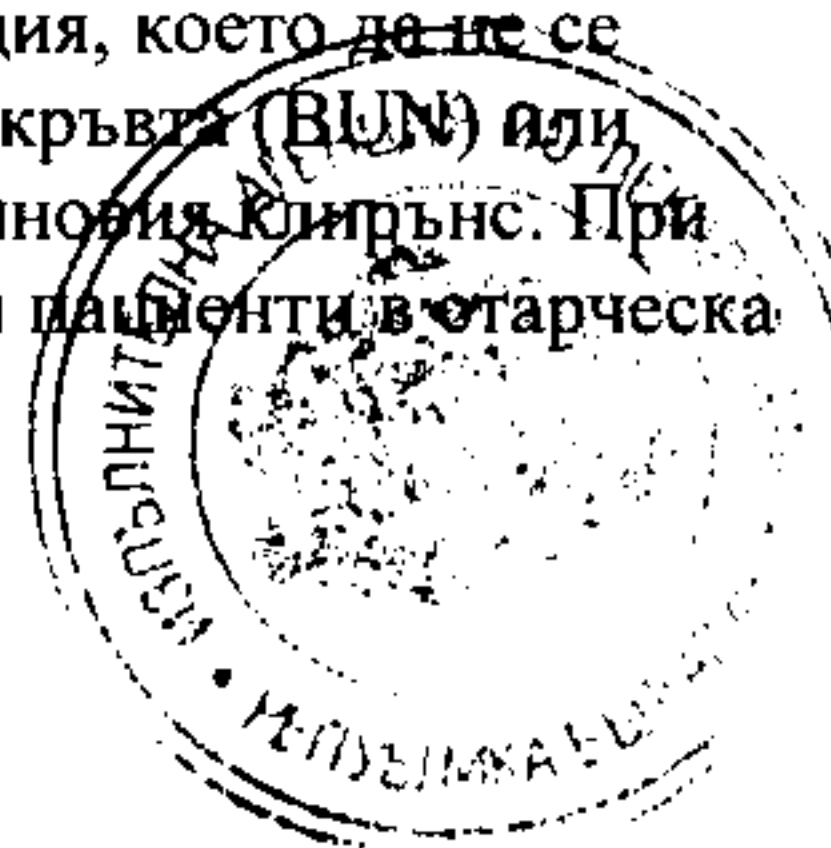
При пациенти с фамилна анамнеза за съответни мутации или индуцирана от аминогликозиди загуба на слух трябва да се обмислят алтернативни възможности за лечение или генетични изследвания преди приложение.

Бъбречна токсичност

Аминогликозидите са потенциално нефротоксични. Бъбречната токсичност е независима от пиковата плазмена концентрация (C_{max}).

Токсичните ефекти на аминогликозидите, включително амикацин, са по-чести при пациенти с бъбречна недостатъчност, ако се прилагат дози по-високи от препоръчаните, както и ако продължителността на лечение надвишава препоръчаната. Безопасността на лечението за периоди, по-дълги от 14 дни не е установена. Други фактори, повишаващи риска от токсичност на аминогликозидите включват старческа възраст и дехидратация. Дневните дози трябва да се намалят и/или интервалът между дозите да бъде увеличен, в случай че се появят симптоми на бъбречна дисфункция, като: цилиндрурия, присъствие в урината на левкоцити или еритроцити, албуминурия, понижение на креатининовия клирънс, хиподензия, хиперазотемия, повишаване нивата на серумния креатинин и олигурия. Лечението трябва да се прекрати, ако азотемията се увеличи или количеството отделяна урина постепенно намалява.

Пациентите в старческа възраст може да имат намалена бъбречна функция, което да не се отчита при рутинни скринингови изследвания, като тест за уреен азот в кръвта (BUN) или серумен креатинин. По-полезно може да бъде определянето на креатининовия клирънс. При лечение с аминогликозиди, мониторирането на бъбречната функция при пациенти в старческа възраст е особено важно.



По време на лечението пациентите трябва да бъдат добре хидратирани, а бъбречната им функция да се оцени при старта на лечението, особено при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречните функции също е необходимо да бъдат наблюдавани внимателно по време на лечението.

Препоръчва се провеждане на повтарящи се аудиометрични изследвания, особено при пациенти изложени на висок риск. Винаги, когато е възможно, се препоръчва мониториране на серумните концентрации на амикацин два пъти седмично, за да се избегнат високи концентрации на амикацин, които са потенциално токсични (вижте точка 4.2).

Доказателства за ототоксичност (замайване, вертиго, тинитус, шум в ушите и загуба на слух) или нефротоксичност налагат прекратяване на лечението или коригиране на дозата.

Инактивирането на аминогликозидите е клинично значимо само при пациенти с тежко увредена бъбречна функция. Процесът на инактивация може да продължи в клинични проби от телесни течности, взети за изследване, като това може да доведе до неточно отчитане на аминогликозидните нива. Необходимо е такива проби да бъдат правилно третираны (незабавно изследване на пробите, замразяване или обработка с бета-лактамазни ензими).

Невромускулна токсичност

Невромускулна блокада и дихателна парализа са съобщавани след парентерално инжектиране, локално приложение (като ортопедична или абдоминална иригация или локално лечение на емпием) и след перорално приложение на аминогликозиди.

Възможността от респираторна парализа трябва да се има предвид, ако аминогликозидите се прилагат по кой да е път на приложение, особено при пациенти, които получават обезболяващи средства или средства, предизвикващи невромускулна блокада (вижте точка 4.5). В случай на невромускулна блокада калциевите соли могат да възстановят обратно състоянието при дихателна парализа, но може да се наложи механично асистирано дишане. Невромускулната блокада и мускулната парализа са наблюдавани при лабораторни животни, получавали високи дози амикацин.

Приложението на аминогликозиди при пациенти с невромускулно заболяване като миастения гравис или паркинсонизъм изисква голямо внимание, тъй като аминогликозидите действат върху невромускулните връзки подобно на кураре и по този начин да могат да влошат състоянието на мускулна 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 невромускулна блокада във връзка с промиване на оперативното поле с аминогликозидни препарати (независимо от степента).

Педиатрична популация

Аминогликозидите трябва да се прилагат с повишено внимание при преждевременно родени и новородени бебета, поради бъбречната незрялост на тези пациенти, което води до удължаване на серумния полуживот на тези активни вещества.

Този лекарствен продукт съдържа 177/354/708 mg натрий за 50/100/200 ml, еквивалентни на 8,85/17,7/35,4 % от препоръчаната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Приложението в комбинация с бета-лактамни антибиотици води до синергичен антибактериален ефект.

Едновременно или последователно приложение, както системно, така и локално, на други невротоксични, ототоксични или нефротоксични вещества трябва да се избягва, поради възможност за кумулативни ефекти. Токсичността на амикацин може да се повиши от следните невро-, ото- и/или нефротоксични вещества:

- Други аминогликозиди
- Други антиинфекционни химиотерапевтици, напр. бацитрацин, амфотерицин Б,



- цефалоспорици, ванкомицин, канамицин, паромомицин, полимиксин В, колистин
- Съществува повишен риск от нефротоксичност и, вероятно, ототоксичност при едновременно приложение на аминогликозиди със съдържащи платина цитостатици: карбоплатин (във високи дози), цисплатин, оксалиплатин (особено при вече съществуваща бъбречна недостатъчност)
- Имуносупресори: циклоспорин, такролимус
- Бързодействащи диуретици, напр. фуросемид или етакринова киселина (функционална бъбречна недостатъчност поради дехидратация, потенциална естествено присъща ототоксичност). Може да се развие необратима глухота.

Когато амикацин се комбинира с потенциално нефро- и ототоксично средство, слуховият капацитет и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани много внимателно. В случай на едновременна употреба с бързодействащ диуретик трябва да се проследява състоянието на хидратация на пациента.

Амикацин/метоксифлуранова анестезия

Аминогликозидите могат да увеличат увреждащия бъбреците ефект на метоксифлуран. При едновременно приложение са възможни изключително тежки невропатии.

Амикацин/мускулни релаксанти и други вещества

При едновременно лечение с амикацин и мускулни релаксанти (напр. d-тубокурарин), кураризиращи агенти, ботулинов токсин, полимиксинови антибиотици, прокаинамид, големи количества цитрирана кръв или инхалационна анестезия (напр. халотан) трябва да се очаква повишаване на невромускулната блокада, предизвиквана от тези активни вещества. В случай на хирургична операция е необходимо анестезиологът да бъде информиран, че се прилага този лекарствен продукт. Инжектирането на калциеви соли може да доведе до обратно развитие на предизвикана от аминогликозиди нервномускулна блокада (вижте точка 4.9).

Може да възникне понижаване на серумната активност, когато се прилагат *in vivo* по различни пътища аминогликозид или лекарствен продукт от пеницилинов тип.

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

Едновременното приложение на тиамин (витамин В1) може да доведе до разрушаване на молекулата му от реактивния натриев бисулфитен компонент на амикациновия сулфат.

Индометацин може да увеличи плазмената концентрация на амикацин при новородени.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

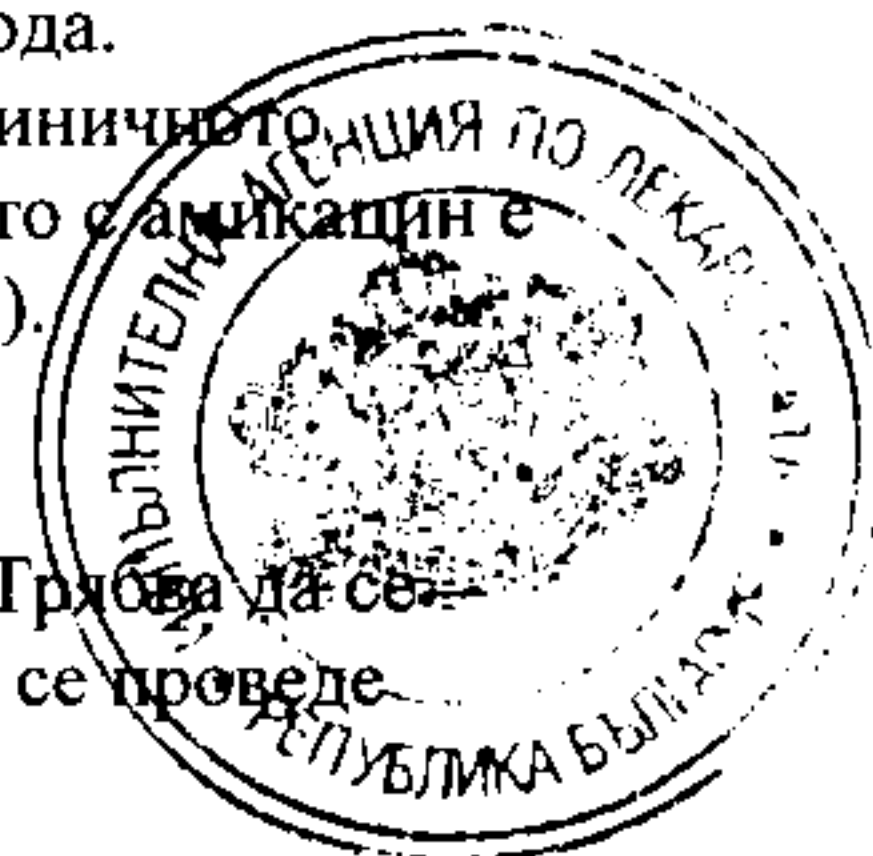
Има ограничени данни от употребата на аминогликозиди при бременни жени.

Аминогликозидите могат да причинят увреждане на плода. Аминогликозидите преминават през плацентата и има съобщения за тотална, необратима, двустранна вродена 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, съществува потенциал за увреждане. Ако по време на бременност се използва амикацин или ако пациентката забременее, докато приема този лекарствен продукт, пациентката трябва да бъде уведомена относно потенциалната опасност за плода.

Амикацин Каби не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с амикацин. Ако се прецени, че лечението с амикацин е необходимо, това трябва да стане само под лекарски контрол (вижте точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали амикацин или метаболитите му се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/да не се проведе



лечението с Амикацин Каби, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

Амикацин трябва да бъде прилаган при бременни жени и новородени само при ясна необходимост и под медицинско наблюдение (вижте точка 4.4).

Фертилитет

При изпитвания за репродуктивна токсичност при мишки и плъхове не са докладвани ефекти върху фертилитета или фетална токсичност.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

В случай на приложение при амбулаторни пациенти, се препоръчва да се внимава при шофиране и работа с машини, поради възможните нежелани реакции като нарушения в равновесието.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При определени условия амикацин проявява ототоксични и/или нефротоксични ефекти. Бъбречно увреждане възниква с невисока честота при пациенти, лекувани с амикацин и обикновено е обратимо, след преустановяване приема на лекарствения продукт.

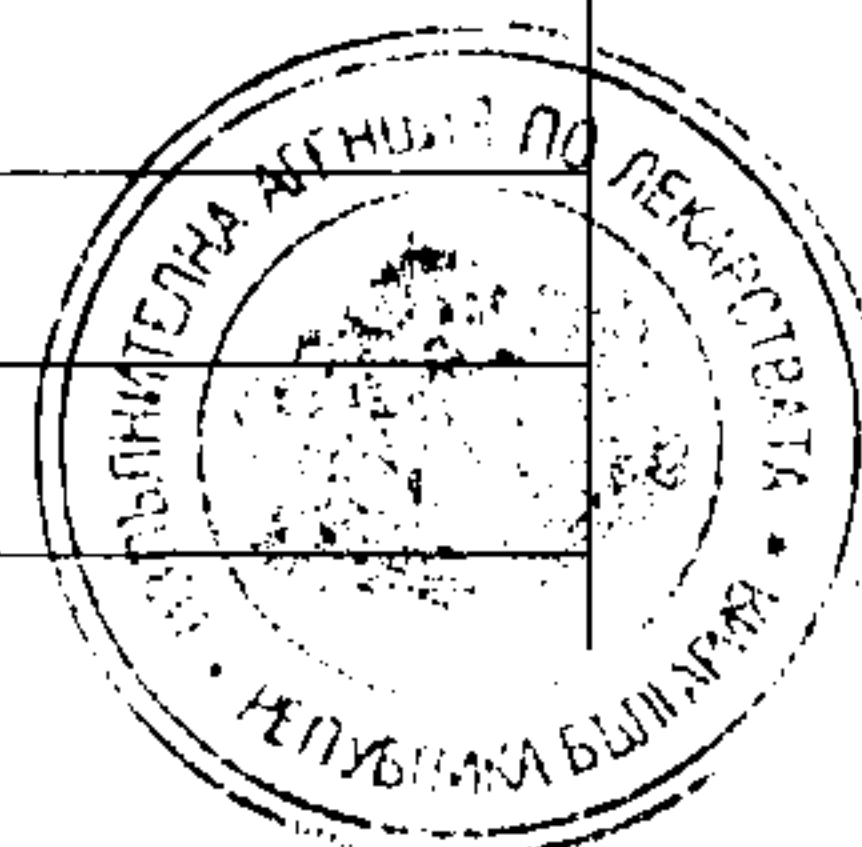
Важна информация относно лечението:

Бъбречното увреждане и увреждането на слуха вследствие неврологичните ефекти могат да бъдат до голяма степен избегнати посредством съблюдаване на определени предпазни мерки. Необходимо е да се контролира бъбречния статус, както и да се следи за слуховите и вестибуларни функции преди, по време на и след края на лечението. Необходимо е да се поддържа подходяща хидратация и отделяне на урина. Следва да се мониторира серумната концентрация на активното вещество при пациенти с определен риск и дозата да се коригира съответно (вижте точка 4.2).

Нежеланите реакции, считани поне възможно свързани с лечението, са изброени по-долу по системо-органни класове и абсолютна честота. Използвана е следната терминология за класификация на честотата на възникване на нежеланите реакции:

- 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)

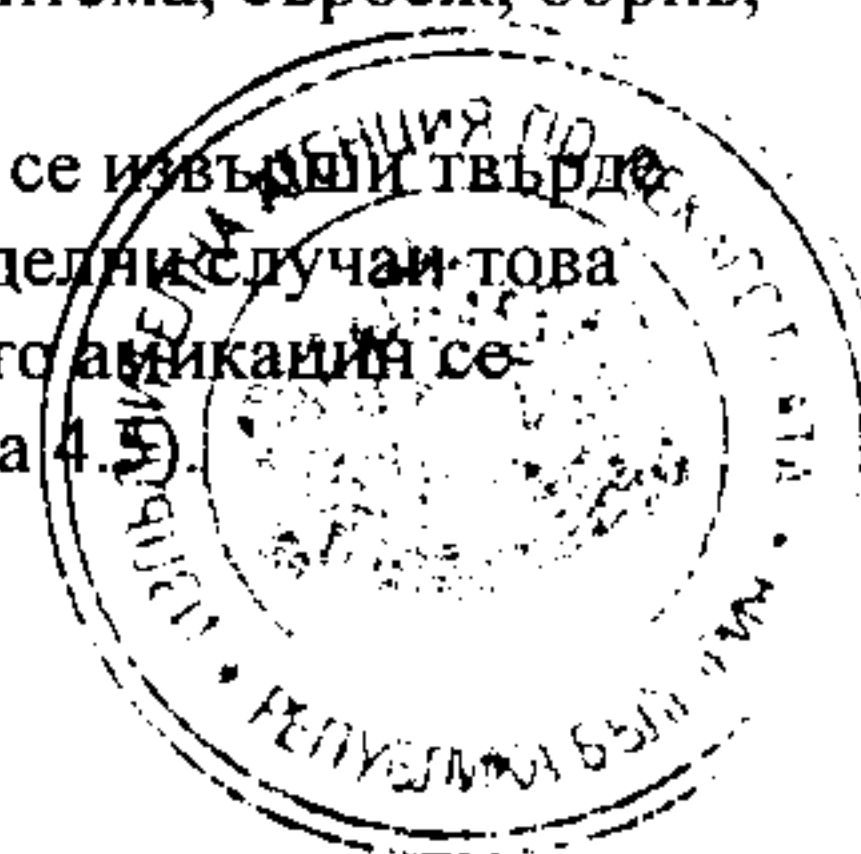
Инфекции и инфестации:	
Нечести:	Суперинфекция или колонизация (с резистентни микроорганизми или дрождоподобни гъбички)
Нарушения на кръвта и лимфната система:	
Редки:	анемия, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, еозинофилия
Нарушения на имунната система:	
Редки:	Реакции на свръхчувствителност ³
Много редки:	Анафилактичен шок
С неизвестна честота:	Кръстосана алергична реакция между аминокликозиди
Нарушения на метаболизма и храненето:	
Редки:	Хипомагнезиемия
Нарушения на нервната система:	



Нечести:	Замаяност ¹ , вертиго ¹
Редки:	Главоболие, мигрена, парестезия, тремор
<i>Нарушения на очите:</i>	
Нечести:	Нистагъм ¹
Редки:	Слепота ⁵ , инфаркт на ретината ⁵
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	
Нечести:	Тинитус ¹ , повишено ушно налягане ¹ , увреждане на слуха ¹
Много редки:	Глухота ¹
<i>Съдови нарушения:</i>	
Редки:	Хипотония
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	
Редки:	Депресия на респираторната функция ⁴
Много редки:	Дихателна парализа ⁴
С неизвестна честота:	Апнея, бронхоспазм
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Нечести:	Гадене ¹
Редки:	Повръщане
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Редки:	Обрив, екзантема, сърбеж, уртикария (реакции на свръхчувствителност) ³
<i>Нарушения на опорно-двигателната система и съединителната тъкан:</i>	
Редки:	Артралгия
Много редки:	Невромускулна блокада
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните 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:	Лекарствена треска ³
<i>Клинични изследвания:</i>	
Редки:	Повишено ниво на аспартат аминотрансфераза, повишено ниво на аланин аминотрансфераза, повишено ниво на алкална фосфатаза (леко и преходно)

Допълнителна информация за конкретни нежелани лекарствени реакции:

- (1) Тези реакции са наблюдавани най-вече когато е била превишена препоръчаната доза, при лечение, продължило повече от 10 дни или когато дозата не е била правилно редуцирана при пациенти с бъбречна дисфункция. Първоначалните симптоми на вестибуларни смущения са замаяност, гадене и повръщане. Клиничният преглед често показва наличие на нистагъм. В почти всички случаи вестибуларните смущения са обратими. Първите симптоми на кохлеарна дисфункция често включват загуба на слух към високочестотни тонове ($\geq 4\,000$ Херца), която предшества загубата на слух и може да се установи само чрез аудиометрия.
- (2) Друга нечеста нежелана реакция е увреждане на бъбречните тубули с бъбречно увреждане. Механизмът на бъбречно увреждане включва натрупване в лизозомите, инхибиране на фосфолипазата и некроза на тубуларните клетки след многократно приложение на амикацин. Еднократната дневна доза може да редуцира риска от нефротоксичност. Бъбречното увреждане е обратимо в различна степен, но повишава риска от натрупване, което може да причини или засили ототоксичните ефекти. Възможни са повишение на концентрацията на серумния креатинин, наличие на албумин, червени и бели кръвни клетки или цилиндрични клетки в урината, уремия или олигурия.
- (3) Редки нежелани реакции са реакции на свръхчувствителност като екзантема, сърбеж, обрив, и пирексия.
- (4) В редки случаи, ако интравенозната инфузия на лекарствения продукт се извършва твърде бързо, дихателните функции могат да бъдат сериозно потиснати. В отделни случаи това може да доведе и до дихателна парализа; такъв риск съществува, когато амикацин се прилага в комбинация с анестезия и мускулни релаксанти (вижте точка 4.4).



(5) Амикацин не се предлага във форма за интравитреална употреба. Има съобщения за слепота и инфаркт на ретината след интравитреално приложение (инжектиране в окото) на амикацин.

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата:

Ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Предозирането може да причини нефротоксичност, ототоксичност или кураризиращ ефект (невромускулна блокада).

Лечение

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

При новородени може да се обмисли обменно кръвопреливане, като все пак преди да се пристъпи към тази мярка трябва да се потърси мнение от специалист.

За неутрализиране на кураризиращия ефект са показани калциеви соли. В случай на дихателна парализа може да е необходима механична вентилация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални лекарствени средства за системна употреба; аминогликозидни антибактериални средства, други аминогликозиди, АТС код: J01GB06

Амикацин е полусинтетичен аминогликозиден антибиотик, получен от канамицин. Синтезиран е чрез ацилиране с аминохидроксibuтирова киселина на C-1 аминогрупата на 2-дезоксистрептаминовия остатък.

Механизъм на действие

Амикацин действа чрез инхибиране на белтъчния синтез в бактериалната рибозома чрез взаимодействие с рибозомната РНК и последващо инхибиране на трансляцията при чувствителни микроорганизми. Това води до бактерицидно действие.

ФК/ФД:

Най-важните ФК/ФД параметри за предвиждане на бактерицидния ефект на амикацин е съотношението на максималната концентрация в серума (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (МИК) за съответния патоген. Счита се, че съотношение C_{max}/MIC 8:1 или по-високо води до ефективно унищожаване на бактериите и предотвратяване на повторен бактериален растеж.



Амикацин показва пост-антибиотичен ефект *in vitro* и *in vivo*. Пост-антибиотичният ефект позволява удължаване на интервала на дозиране без загуба на ефикасност срещу повечето Грам-отрицателни бактерии.

Механизъм(и) на резистентност

Резистентност към амикацин може да възникне по един от следните механизми:

- Ензимно инактивиране: Най-често срещаният механизъм на резистентност е ензимна модификация на аминогликозидните молекули. Той е опосредстван от ацетилтрансферази, фосфотрансферази или нуклеотидилтрансферази, които се кодират основно от плазмиди. Амикацин е доказано ефективен срещу много резистентни на аминогликозиди бактериални щамове поради устойчивостта му на деградация от аминогликозид-инактивиращи ензими.
- Редуцирано клетъчно навлизане и активен ефлукс: тези механизми на резистентност се наблюдават при *Pseudomonas aeruginosa*. Наскоро публикувани данни показват поява на подобни механизми на резистентност при *Acinetobacter* spp.
- Изменение на целевата структура: Модификации в рибозомите са рядко наблюдавана причина за резистентност.

Развитието на резистентност по време на терапия е необичайно. Съществува частична кръстосана резистентност между амикацин и други аминогликозидни антибиотици.

Гранични стойности

Според EUCAST (версия 10.0, в сила от 01.01.2020 г.), за амикацин са валидни следните гранични стойности:

Организъм	Гранични стойности според EUCAST* (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> ¹		
- системни инфекции	8 ²	8 ²
- инфекции с произход от уринарния тракт	8	8
<i>Pseudomonas</i> spp.		
- Системни инфекции	16 ²	16 ²
- инфекции с произход от уринарния тракт	16	16
<i>Acinetobacter</i> spp.		
- системни инфекции	8 ²	8 ²
- инфекции с произход от уринарния тракт	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.		
- <i>S. aureus</i> ³	8 ²	8 ²
- Коагулазо-негативни стафилококи ³	8 ²	8 ²
Видово неспецифични гранични стойности	1	1

¹ Граничните стойности не се отнасят за *Plesiomonas shigelloides*, тъй като аминогликозидите проявяват ниска естествена активност срещу този вид.

² При системни инфекции, аминогликозидите трябва да се прилагат в комбинация с друга активна терапия. При тези условия, граничната стойност/ECOFF, в скоби, може да се използва, за да се разграничават организмите с и без придобити механизми на резистентност. За изолати, които не проявяват механизми на резистентност, в доклада се включва следната информация: "Аминогликозидите често се прилагат в комбинация с други средства или за да се усилва ефекта на аминогликозидите или за да се разшири обхвата на лечението. При системни инфекции, приложението на аминогликозиди трябва да се съчетава с друга активна терапия.". За повече информация, виж http://www.eucast.org/guidance_documents/.

³ Резистентност на амикацин най-точно се определя чрез тест с канамицин (МНК > 8 mg/l). Съответният диаметър на бактерицидната зона за диск 30 µg канамицин е R < 18 mm за *S. aureus* и R < 22 mm за коагулазо-отрицателни стафилококи.



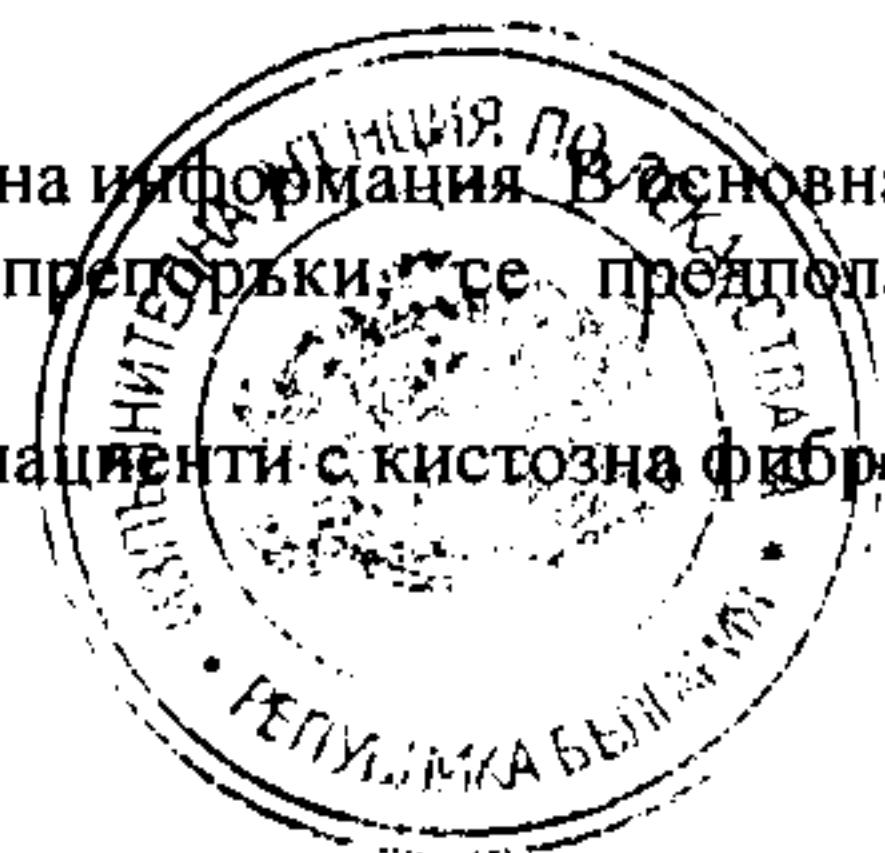
Спектър на активност на амикацин:

Преобладаването на придобита резистентност може да варира географски и с времето за определени видове, като е желателно наличие на локална информация за нивата на резистентност, особено при лечение на тежки инфекции. При необходимост трябва да се потърси експертно мнение, когато локалното преобладаване на резистентност е такова, че приложимостта на продукта е спорна, дори при малко на брой видове инфекции.

Видове, често чувствителни на амикацин
<i>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ^o
<i>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
Видове, при които придобитата резистентност може да представлява проблем
<i>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Организми с вродена резистентност
<i>Аеробни Грам-положителни микроорганизми</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Аеробни Грам-отрицателни микроорганизми</i>
<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>

^o Към датата на публикуване на настоящата таблица няма налична актуална информация. В основната литература, стандартната референтна литература и терапевтични препоръки, се предполага чувствителност.

¹ Нива на резистентност на изолати от специални групи пациенти, напр. пациенти с кистозна фиброза е $\geq 10\%$.



Друга информация:

Аминогликозидите са подходящи за приложение в комбинация с други антибиотици срещу Грам-положителни коки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При перорално приложение, амикацин практически не се абсорбира; може да се прилага само парентерално. Максималните нива на серумната концентрация се достигат 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 от 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 от 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 старческа възраст със среден креатининов клирънс 64 ml/min, приложението на доза от 15 mg/kg чрез 30-минутна интравенозна инфузия води до серумна концентрация от 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 многократни 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 разпределение на амикацин е приблизително 24 l (28 % от телесното тегло). Степента на свързване с плазмените протеини е определена на 4% - 10 %.

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

Амикацин дифундира в достатъчна степен 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 дълбоко разположени компартменти.

Амикацин преминава през плацентарната бариера и се екскретира в човешката кърма.

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

Биотрансформация

Амикацин не се метаболизира в човешкия организъм.

Елиминиране

При пациенти с нормална бъбречна функция средният серумен клирънс на амикацин е 100 ml/min и бъбречният клирънс е 94 ml/min. Амикацин се елиминира чрез гломерулната филтрация като главен път на елиминиране. По-голямата част от обема (60% - 82%) се екскретира непроменен в 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 (интрамускулно) се екскретира непроменена в урината в рамките съответно на 8 и 24 часа.

Амикацин може да бъде елиминиран чрез хемодиализа и в по-малка степен при перитонеална диализа. В зависимост от диализния метод, 50 % (в диапазона 29 % - 81 %) или 40 % - 80 % от приложената доза се елиминират в рамките на съответно 4 или 8 часа.

Педиатрични пациенти:

Данните от изпитвания с многократни дневни дози показват, че нивата на амикацин в гръбначно-мозъчната течност при бебета в норма 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 амикацин е намалено.

При единично изпитване при новородени (1-6 дни постнатална възраст), групирани в зависимост от теглото при раждане (< 2 000, 2 000 - 3 000 и > 3 000 g) амикацин е приложен интрамускулно и/или интравенозно в доза от 7,5 mg/kg. Клирънсът при новородени с тегло > 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 е 0,3 ml/kg и 0,5 mg/kg, съответно. В групите с по-ниско тегло при раждането клирънсът за килограм е по-нисък и полуживотът е по-дълъг. Повторното дозиране на всеки 12 часа при всички горепосочени групи не показва акумулиране след 5 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

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

Не са провеждани изпитвания по отношение на мутагенния или канцерогенния потенциал на амикацин.

При изпитвания за репродуктивна токсичност амикацин предизвиква зависима от дозата нефротоксичност при бременни плъхове и фетусите им, а изпитванията за репродуктивна токсичност при поколенията на мишки, плъхове и зайци показват повишена честота на фетална смърт. Съществува потенциален риск от увреждане на вътрешното ухо и бъбреците на плода, както е наблюдавано при класа на аминогликозидните антибиотици.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)

Натриев хидроксид (за коригиране на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

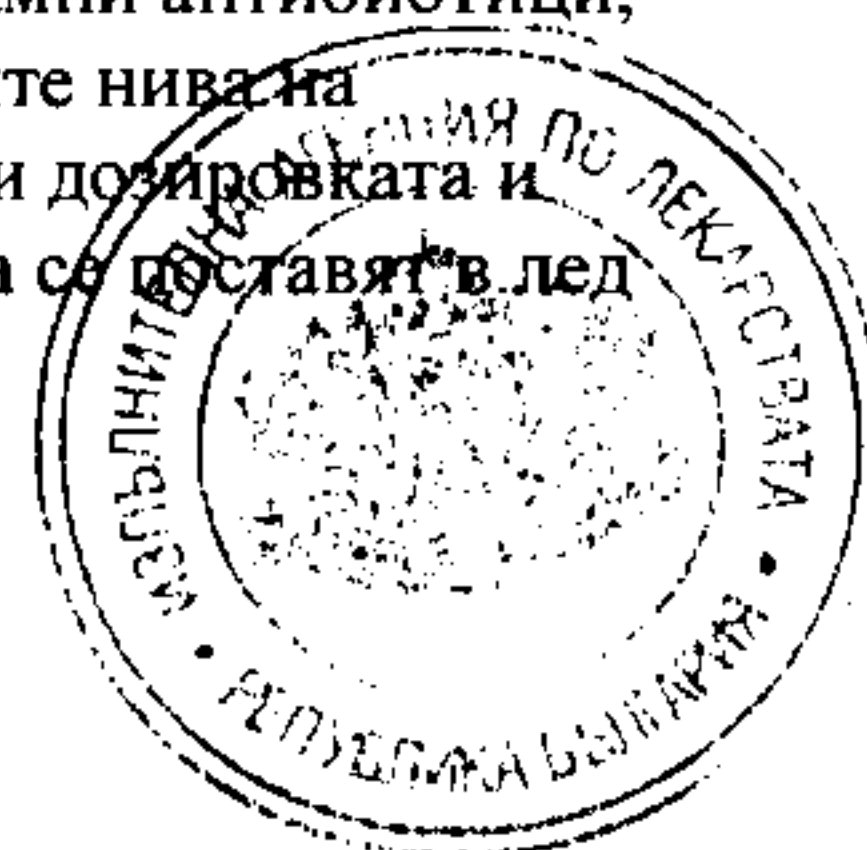
Амикацин Каби е готова за употреба форма и не трябва да се смесва с никакви други лекарствени продукти (с изключение на изброените в точка 6.6), а трябва да се прилага отделно, в съответствие с препоръчаната доза и метод на приложение.

При никакви случаи аминогликозидите не трябва да се смесват в инфузионен разтвор с бета-лактамни антибиотици (напр. пеницилини, цефалоспорини), тъй като това може да причини физикохимично инактивиране на добавения антибиотик.

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

Инактивирането, настъпващо при смесване на аминогликозиди и бета-лактамни антибиотици, може да персистира също, когато се вземат проби за определяне на серумните нива на антибиотиците и може да даде значително по-ниски резултати, с грешки при дозировката и риск от последваща токсичност. Пробите трябва да се обработват бързо и да се поставят в лед или да се добави бета-лактамаза.

6.3 Срок на годност



3 години

Срок на годност по време на употреба (след първоначално отваряне на опаковката/разреждане):
Химичната и физична стабилност на готовия за употреба продукт е доказана за 24 часа, при температура 25°C или 2 до 8 °C.

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и не трябва да бъдат повече от 24 часа при 2 до 8 °C, освен ако начинът на отваряне на опаковката/разреждане не е извършен при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условия на съхранение след първоначално отваряне и разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Инфузионният разтвор се предлага в бутилки от полиетилен с ниска плътност, затворени с капачка, снабдена с гумен диск за изтегляне с игла.

Видове опаковки: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml и 10 x 200 ml инфузионен разтвор.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Преди приложение разтворът трябва да бъде проверен визуално за наличие на частици и промяна в цвета.

Трябва да се използват само прозрачни, безцветни разтвори, без наличие на 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.

Неизползваният разтвор трябва да се изхвърли.

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

Амикацин Каби е съвместим със следните инфузионни разтвори:

- Рингер разтвор
- Рингер лактат разтвор
- Натриев хлорид 9 mg/ml (0,9 %) инжекционен разтвор
- Глюкоза 5 mg/ml (5 %) инжекционен разтвор
- Глюкоза 10 mg/ml (10 %) инжекционен разтвор

Инструкции за разреждане

За получаване на разтвор на амикацин с концентрация 2,5 mg/ml, съответното количество (в ml) амикацин 5 mg/ml за желаната доза трябва да се добави към идентичен обем от някой от посочените по-горе видове инфузионни разтвори.

За допълнителна информация, моля вижте точка 4.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Фрезениус Каби България ЕООД



ул. Ал. Жендов 1, ет. 6, ап. 37
1113 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен № 20220257

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

Дата на първо разрешаване: 07 Септември 2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

