

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

АМИКАСИН/АМИКАЦИН, 500 mg/2 ml, раствор за инјектирање за интрамускулна и интравенска употреба

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 ml раствор содржи 250 mg амикацин (во форма на амикацин сулфат), помошни супстанции.

*За целосна листа на ексципиенси види точка 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Амикацин е полусинтетски, аминогликозиден антибиотик, кој е активен против широк спектар на Грам-негативни организми, вклучувајќи *Pseudomonas* и некои Грам-позитивни организми.

Осетливите Грам-негативни организми вклучуваат: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, индол-позитивни и индол-негативни *Proteus* spp, *Klebsiella*, *Enterobacter* и *Serratia* spp, *Minea-Herrae*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella*, *Shigella*, *Acinetobacter* и *Providencia* spp.

Многу соеви на Грам-негативни бактерии кои се резистентни на гентамицин и тобрамицин, ин витро покажуваат осетливост на амикацин.

Од Грам-позитивните организми осетливи на амикацин на прво место е *Staphylococcus aureus*, вклучувајќи и некои метицилин-резистентни соеви. Амикацин покажува извесна активност и против други грам-позитивни организми вклучувајќи одредени видови на *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci* и *Diplococcus pneumoniae*.

Амикацин е индициран за краткотраен третман на сериозни инфекции предизвикани од осетливи соеви на Грам-негативни бактерии, вклучувајќи *Pseudomonas* spp. Иако амикацин не е лек од избор за инфекции предизвикани од стафилококи, понекогаш може да биде индициран за третман на познато или суспектно стафилококно заболување. Овие ситуации вклучуваат: започнувањето на терапија за тешки инфекции кога суспектни организми се или Грам-



негативни или стафилококи, пациенти алергични на други антибиотици, и мешани стафилококни / Грам-негативни инфекции.

Терапија со амикацин може да се започне пред да се добијат резултатите од тестирањето на осетливоста. Хируршки процедури треба да се извршат каде што е индицирано.

Треба да се разгледаат официјалните насоки за соодветна употреба на антибактериски агенти.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Амикацин сулфат инјекцијата може да се администрира интрамускулно или интравенски.

Амикацин физички не треба да се меша со други лекови, но може да се применува одделно според препорачаната доза и начин на примена.

За пресметување на точната доза потребно е да се измери телесната тежина на пациентот пред третманот.

Статусот на реналната функција треба да се одреди преку мерење на серумската концентрација на креатинин или да се пресмета ендогениот креатинин клиренс. Мерењето на количината на крвниот уреа азот (англиски: blood urea nitrogen-BUN) е многу помалку сигурен метод за оваа намена. Испитувања на реналната функција треба да се прават периодично во текот на терапијата.

Кога и да е тоа возможно, концентрациите на амикацин во серумот треба да се мерат за да се обезбедат точни, а не превисоки нивоа. Пожелно е да се мери и максималната и концентрацијата во одредени периоди за време на терапијата. Максимални концентрации (после 30-90 минути од инјектирањето) над 35 mcg/ml и средни концентрации (непосредно пред следната доза) над 10 mcg/ml, треба да се избегнуваат. Дозите треба да се подесуваат како што е индицирано. Кај пациенти со нормална ренална функција, може да се применува дозирање еднаш на ден; максималните концентрации во овие случаи може да надминат 35 mcg/ml.

За најголем број на инфекции се препорачува интрамускулна примена. Меѓутоа, кај животозагрозувачки инфекции, или кај пациенти кај кои не е можна интрамускулна примена, амикацин може да се администрира интравенски, или во вид на бавна интравенска инјекција (2 до 3 минути) или инфузија (0.25% над 30 минути).

Интрамускулна и интравенска администрација

Во препорачани дози, некомплицирани инфекции предизвикани со осетливи микроорганизми, треба да одговорот на третманот во рок од 24 до 48 часа.

Ако позитивен клинички одговор не се добие во рок од три до пет дена, треба да се земе во предвид алтернативна терапија.

Доколку е потребно, соодветни растворувачи за интравенска употреба се: физиолошки раствор, 5% декстроза во вода. Откако производот е растворен, растворот мора да се употреби што е можно побрзо и **ДА НЕ СЕ ЧУВА**.



Возрасни и деца над 12 години: Препорачана интрамускулна или интравенска доза кај возрасни и адолесценти со нормална ренална функција (креатинин клиренс ≥ 50 ml/min) е 15 mg/kg/ден, која може да се администрира како единечна дневна доза или да се подели во 2 еднакви дози, пример 7.5 mg/kg на 12 часа. Вкупната дневна доза не треба да ја надмине дозата од 1.5 g. Кај ендокардитис и кај фебрилни неутропенични пациенти дозирањето треба да биде два пати на ден, бидејќи нема доволно податоци кои ќе го подржат дозирањето еднаш на ден.

Деца од 4 недели до 12 години: Препорачана интрамускулна или интравенска (бавна интравенска инфузија) доза кај деца со нормална ренална функција е 15-20 mg/kg/ден, која може да се администрира како единечна доза, или да се подели во 2 еднакви дози, пример 7.5 mg/kg на 12 часа. Кај ендокардитис и кај фебрилни неутропенични пациенти дозирањето треба да биде два пати на ден, бидејќи нема доволно податоци кои ќе го подржат дозирањето еднаш на ден.

Новороденчиња: Иницијална ударна доза е 10 mg/kg, а потоа се продолжува со 7.5 mg/kg на 12 часа (видете дел 4.4 и 5.2).

Предвремено родени бебиња: Препорачана доза кај предвремено родени бебиња е 7.5 mg/kg на 12 часа (видете дел 4.4 и 5.2).

Вообичаеното траење на третманот е 7-10 дена. Вкупната дневна доза, при сите начини на примена не смее да ја надминува дозата од 15-20 mg/kg/ден. Кај тешки и комплицирани инфекции каде третманот мора да трае повеќе од 10 дена, употребата на амикацин треба да се реevaluира. Доколку се продолжи со третманот, треба да се следат реналната, слушната и вестибуларната функција, како и серумските нивоа на амикацин.

Доколку позитивен клинички одговор не се добие во тек на 3-5 дена, терапијата треба да се прекине и треба да се повтори тестот на осетливост. Недостатокот на терапискиот одговор може да се должи на резистентноста на причинителите, или на присуството на септични фокуси, за кои е потребна хируршка дренажа.

Интравенска администрација

Кај возрасни растворот се применува во вид на инфузија во траење од 30 до 60 минути.

Посебни препораки за интравенска администрација

Кај педијатриските пациенти количината на употребуваниот растворувач ќе зависи од количината на амикацин која пациентот може да ја толерира. Растворот треба да се даде во вид на инфузија во траење од 30 до 60 минути. Кај доенчињата се препорачува инфузијата да трае 1 до 2 часа.

Постари пациенти

Амикацин се екскретира по ренален пат, поради што реналната функција треба да се процени секогаш кога е можно и дозата треба да се прилагоди како што е опишано во делот кај пациентите со нарушена ренална функција.

Живото-загрозувачки инфекции и/или инфекции предизвикани од *Pseudomonas*



Дозата за возрасни може да се зголеми до 500 mg на секои осум часа, но не смее да ја надмине дозата од 1.5 g/ден, ниту да се администрира во период подолг од 10 дена. Максималната вкупна доза за возрасни од 15 g не треба да се надмине.

Инфекции на уринарниот систем: (освен Pseudomonas инфекции)

7.5 mg/kg/ден во две еднакво поделени дози (еквивалентно на 250 mg два пати дневно кај возрасни). Бидејќи дејството на амикацин се зголемува со зголемување на рН на урината, истовремено може да се администрираат супстанции кои ја зголемуваат алкалноста на урината.

Нарушена ренална функција

Кај пациенти со ренално нарушување и креатинин клиренс од 50 ml/min, не е пожелно примена на вкупната препорачана дневна доза како единечна доза, бидејќи овие пациенти долготрајно ќе бидат изложени на високи концентрации. Видете подолу за прилагодување на дозата кај пациенти со нарушена ренална функција.

Кај пациентите со нарушена ренална функција и примена на амикацин два или три пати дневно, кога и да е возможно, серумските нивоа на амикацин треба да се следат преку соодветни анализи. Кај пациентите со нарушена ренална функција дневната доза треба да се прилагоди или со примена на нормално дозирање со продолжен интервал или со намалено дозирање со фиксен временски интервал.

Обете методи се базираат врз креатинин клиренсот или вредностите на серумскиот креатинин на пациентот, бидејќи се знае дека се во корелација со полуживотот на елиминација на аминокликозидите кај пациентите со намалена ренална функција. Оваа шема на дозирање треба да се применува заедно со внимателна клиничка и лабораториска опсервација на пациентот и ако е неопходно да се модифицира, вклучувајќи и при примена на дијализа.

Нормално дозирање со продолжен интервал: Доколку вредноста на креатинин клиренсот не е достапна и состојбата на пациентот е стабилна, временскиот интервал во часови, при примена на нормална доза (пример која се дава кај пациенти со нормална ренална функција, 7.5 mg/kg два пати дневно), може да се пресмета преку множење на концентрацијата на серумскиот креатинин на пациентот со 9. Пример доколку концентрацијата на серумскиот креатинин е 2 mg/100 ml, препорачаната единечна доза (7.5 mg/kg), треба да се даде на секои 18 часа.

Серумски креатинин (mg/100 ml)		Интервали помеѓу дози од 7.5 mg/kg интрамускулно (часови)
1.5	X9	13.5
2.0		18.0
2.5		22.5
3.0		27.0
3.5		31.5
4.0		36.0
4.5		40.5



5.0		45.0
5.5		49.5
6.0		54.0

Бидејќи за време на третманот, реналната функција може видливо да се промени, серумскиот креатинин треба често да се проверува и доколку е потребно дозата да се прилагоди.

Намалено дозирање со фиксен временски интервал: Кога реналната функција е нарушена и пожелно е амикацин да се администрира во фиксни временски интервали, дозата на амикацин треба да се намали. Кај овие пациенти, треба да се мерат серумските концентрации на амикацин за да се избегнат прекумерни серумски концентрации на лекот. Кога серумската анализа не е достапна и состојбата на пациентот е стабилна, серумскиот креатинин и клиренсот на креатинин се подостапни индикатори за степенот на реналното оштетување и може да се користат како водич за дозирањето.

Прво, треба да се даде иницијална терапија од 7.5 mg/kg, како ударна доза. Оваа доза е иста со пресметаната препорачана доза кај пациенти со нормална ренална функција.

За да се одреди големината на дозата на одржување на секои 12 часа, ударната доза треба да се намали пропорционално со намалувањето на креатинин клиренсот на пациентот:

Доза за одржување на секои 12 часа =

$$\frac{\text{измерен креатинин клиренс во ml/min} \times \text{пресметана ударна доза во mg}}{\text{нормален креатинин клиренс во ml/min}}$$

Друг пристап за одредување на редуцирано дозирање на 12 часовни интервали (за пациенти каде е позната вредноста за постојаната концентрација на креатинин во серумот), е да се подели нормалната препорачана доза со серумскиот креатинин на пациентот.

Горните распореди за дозирање не треба да бидат стриктни, туку се прикажани како водичи за дозирање, кога мерењето на серумските нивоа на амикацин не е возможно.

Интраперитонеална примена

Кај докажан перитонитис или по перитонеална контаминација како резултат на фекално излевање за време на хируршка интервенција, амикацин може да се применува како раствор за промивање после закрепнување од анестезија во концентрации од 0.25% (2.5 mg/ml). Не се препорачува интраперитонеална примена на амикацин кај мали деца.

Други начини на примена

Амикацин во концентрации од 0.25% (2.5 mg/ml) успешно може да се применува како раствор за иригација во апсцесни празнини, плевралниот простор, перитонеумот и церебралните комори.



4.3 Контраиндикации

Амикацин сулфат инјекцијата е контраиндицирана кај пациенти со позната преосетливост кон амикацин или било која составна компонента на лекот.

Историја на преосетливост или сериозни токсични реакции кон аминокликозиди може да ја контраиндицираат употребата на било кој друг аминокликозид, поради познатата вкрстена преосетливост на пациентите кон лековите од оваа класа.

Аминокликозидите може да ја нарушат невромускулната трансмисија, и не треба да се даваат кај пациенти со миастенија гравис.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Во тек на третманот со амикацин, пациентите треба добро да се хидрирани.

Претпазливост е потребна кај пациентите со постоечка ренална инсуфициенција, постоечко нарушување на слухот или вестибуларно оштетување и намалена гломеруларна филтрација. Пациентите на третман со парентерални аминокликозиди треба да бидат под строга клиничка контрола поради потенцијалната ототоксичност и нефротоксичност која е карактеристична за нивната употреба. Сигурноста за третмани кои се подолги од 14 дена не е испитана.

Ако се очекува третманот да трае 7 или повеќе дена кај пациентите со ренално оштетување, или 10 дена кај другите пациенти, потребно е да се направи аудиограм пред третманот и да се повтори за време на третманот.

Ренална токсичност

Аминокликозидите се потенцијално нефротоксични. Реналната токсичност е независна од максималната плазматска концентрација (C_{max}). Ризикот од нефротоксичност е поголем кај пациенти со нарушена ренална функција и кај пациентите кои примаат повисоки дози или продолжена терапија.

Пациентите треба да бидат добро хидрирани за време на третманот и реналната функција треба да се оценува со вообичаени методи, пред започнување на третманот и секојдневно во текот на лекувањето. Редукција на дозата е потребна во случај на појава на ренална дисфункција, како присуство на цилиндри, леукоцити или еритроцити во урината, албуминурија, намален креатинин клиренс, намалување на специфичната тежина на урината, зголемување на количината на крвниот уреа азот (blood urea nitrogen-BUN), зголемување на серумскиот креатинин или олигурија. Ако азотемијата се зголемува или ако се јави прогресивно намалување на урината, третманот треба да се прекине.

Постарите пациенти може да имаат намалена ренална функција која може да не е евидентна при рутинските скрининг тестови како BUN или серумски креатинин. Одредувањето на серумскиот креатинин може да биде покорисно.



Особено е важно, мониторирањето на реналната функција кај постарите пациенти, за време на третманот со аминогликозиди.

Реналната функција и функцијата на осмиот мозочен нерв мора внимателно да се следат, посебно кај пациенти со познато или суспектно нарушување на реналната функција, на почеток на терапијата и, исто така кај оние чија ренална функција на почетокот не е нарушена, но се јавуваат знаци на ренална дисфункција во тек на терапијата. Серумските концентрации на амикацин мора да се следат кога е тоа можно за да се обезбедат соодветни концентрации и да се избегнат потенцијално токсични концентрации. Урината треба да се испитува заради намалена специфична тежина, зголемена екскреција на протеини и присуство на клетки или цилиндри. Крвниот уреа азот, серумскиот креатинин или креатинин клиренсот треба да се мерат периодично. Сериски аудиограми треба да се изработат каде што тоа е можно, кај пациентите кои се доволно стари за да се тестираат, посебно кај пациентите со висок ризик. Доказ за ототоксичност (вртоглавица, вертиго, тинитус, бучење во ушите, губење на слух и сл.) или нефротоксичност значи и потреба за прекин на терапијата или подесување на дозата.

Треба да се избегнува истовремена и/или последователна системска, орална или топикална примена на други невротоксични или нефротоксични лекови, особено бацитрацин, цисплатин, амфотерицин Б, цефалоридин, паромомицин, виомицин, полимиксин Б, колистин, ванкомицин или други аминогликозиди. Други фактори кои можат да го зголемат ризикот од токсичност се поодмината возраст и дехидрација.

Пациентите со постоечка ренална инсуфициенција, реналната функција треба да се контролира со вообичаени методи, пред започнување на третманот и во тек на терапијата со амикацин. Во соогласност со серумската концентрација на креатинин, треба да се намали дневната доза и/или да се продолжи интервалот помеѓу дозите, со цел да се избегне акумулација на абнормално високи нивоа на амикацин во крвта и за да се минимизира ризикот од ототоксичност. Редовната контрола на серумската концентрација на лекот и на реналната функција, особено е важна кај постарите пациенти, кои може да имаат намалена ренална функција, која може да не е евидентна во резултатите на рутинските тестови како на пример уреа во крв и серумски креатинин.

Невро/Ототоксичност

Невротоксичноста, која се манифестира како вестибуларна и/или билатерална аудиторна ототоксичност, може да се јави кај пациенти третирани со аминигликозиди. Ризикот е поголем кај пациенти со нарушена ренална функција и кај пациенти третирани со високи дози, или кај кои третманот е продолжен преку 5-7 дена, дури и кај здрави лица. Глувост од висока фреквенција вообичаено се јавува прва и може да се открие само со аудиометричен тест. Вертиго може да се појави и може да биде доказ за вестибуларна повреда. Другите манифестации на невротоксичност вклучуваат отрпнатост, трпки по кожата, контракции на мускулите и конвулзии. Ризикот од ототоксичноста поврзана со аминогликозиди се зголемува со степенот на изложување на константно високи максимални или високи средни концентрации во серумот. Пациентите кај кои се јавуваат кохлеарни или вестибуларни оштетувања, може и да немаат симптоми во тек на терапијата, кои



ке ги предупредат на развивањето на токсичност на осмиот нерв, и кај нив краен резултат може да биде парцијална иреверзибилна билатерална глувост или вертиго, кои се јавуваат после прекинувањето на терапијата. Аминогликозид-индуцирачката ототоксичност обично е иреверзибилна.

Невромускулна токсичност

Невромускулна блокада и респираторна парализа може да се јават после парентерална инјекција, топикална инстилација (како во ортопедска и абдоминална иригација или при локален третман на емпием), и после орална употреба на аминогликозиди. Можноста за респираторна парализа мора да се земе во предвид доколку аминогликозидите се аплицираат преку било кој начин, посебно кај пациенти кои примаат анестетици, невромускулни блокатори, како што се тубокурарин, сукцинилхолин, декаметониум, атракуриум, рокурониум, векурониум или кај пациенти кои примаат големи трансфузии на крв антикоагулирана со цитрат. Доколку се појави невромускулна блокада, солите на калциум може да го неутрализираат дејството на аминогликозидите на појавата на респираторната парализа, но сепак, може да биде потребна и механичка респирација. Невромускулна блокада и респираторна парализа забележани се кај лабораториски животни на кои им биле администрирани високи дози на амикацин.

Амикацин не смее да се применува кај пациенти со миастенија гравис. Аминогликозидите треба претпазливо да се применуваат кај пациенти со мускулни нарушувања како паркинсонизам, бидејќи овие лекови може да ја влошат мускулната слабост, поради нивниот потенцијален кураре ефект на невромускулниот спој.

Алергиски реакции

Примената на амикацин кај пациенти со историја за алергија на аминогликозиди или кај пациенти со субклиничко ренално оштетување или оштетување на осмиот нерв, предизвикани од претходна примена на нефротоксични и/или ототоксични лекови како стрептомицин, дихидрострептомицин, гентамицин, тобрамицин, канамицин, неомицин, полимиксин Б, колистин, цефалоридин или виомицин, треба претпазливо да се разгледа поради дополнителната токсичност. Кај овие пациенти амикацин треба да се применува само ако според проценка на лекарот терапевтската придобивка го надминува потенцијалниот ризик.

Високи дози на амикацин администрирани во тек на операција се одговорни за појава на транзитoren миастеничен синдром.

Амикацин вијалите содржат натриум метаби сулфит, сулфит кој може да предизвика алергиски реакции, вклучувајќи и анафилактични симптоми и животозагрозувачки или помалкусериозни астматични епизоди, кај некои осетливи луѓе. Вкупната честота на сулфитна преосетливост во општата популација е непозната и најверојатно ниска. Сулфитната осетливост се јавува повеќе кај астматичари отколку кај неастматичари.

Педијатриска примена

Аминогликозидите треба да се употребуваат со претпазливост кај предвремено родени бебиња и новороденчиња, поради реналната незрелост на овие пациенти, и поради резултирачкото продолжено полувреме на елиминација на овие лекови.



Друго

Аминогликозидите се ресорбираат брзо и скоро потполно, кога се аплицираат топикално, освен во мочниот меур, во тек на оперативните процедури. Иреверзibilна глупост, ренална дисфункција и смрт се јавуваат поради невромускулна блокада, после иригација на мали и големи оперативни делови со аминогликозидни препарати.

Како и со другите антибиотици, примената на амикацин може да резултира со прекумерен раст на резистентни микроорганизми. Во тој случај, потребна е соодветна терапија.

Макуларен инфаркт понекогаш доведувајќи до трајно губење на видот е пријавен по интравитреална апликација (инјекција во окото) на амикацин.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Поради можноста од адитивно дејство, треба да се избегнува истовремена системска или топикална примена со други потенцијално нефротоксични или ототоксични лекови, особено бацитрацин, цисплатин, амфотерицин Б, циклоспорин, такролимус, цефалоридин, паромомицин, виомицин, полимиксин Б, колистин, ванкомицин или други аминогликозиди. Доколку не е можно, потребно е внимателно следење на пациентот. Зголемена нефротоксичност била забележана после истовремена парентерална администрација на аминогликозидни антибиотици и цефалоспорици. Истовремената примена на цефалоспорици може привидно да го зголеми нивото на серумскиот креатинин.

Треба да се избегнува истовремена примена на инјекција на амикацин сулфат со моќни диуретици (етакринска киселина или фуросемид) бидејќи диуретиците може да предизвикаат ототоксичност. Кога се применуваат интравенски, диуретиците може да ја зголемат токсичноста на аминогликозидите преку промена на концентрацијата на антибиотиците во серумот и ткивата.

Ин витро мешање на аминогликозиди со бета лактамски антибиотици (пеницилици или цефалоспорици), може да резултира со значајна меѓусебна инактивација. Намалување на серумската активност може да се јави при одделна примена на аминогликозиди и лекови од пеницилински тип, во ин виво услови. Инактивацијата на аминогликозидите клинички е сигнификантна само кај пациентите со тешко нарушена ренална функција.

Инактивацијата може да продолжи и во примероците на телесните течности собрани за анализа, што резултира во неточни аминогликозидни читања. Со овие примероци треба соодветно да се ракува (веднаш да се анализираат, да се замрзнат или третираат со бета-лактамаза).

Постои зголемен ризик од хипокалцемија, при примена на аминогликозиди со бифосфонати.

При примена на аминогликозидите со соединенија на платина, постои зголемен ризик од нефротоксичност и можост за ототоксичност.



Истовремено применетиот тиамин (витамин B1) може да биде уништен од страна на реактивната натриум бисулфатна компонента на амикацин сулфат формулацијата.

Не се препорачува интраперитонеална примена на амикацин кај пациенти кои се под дејство на анестетици или мускулни релаксанти (етер, халотан, д-тубокурарин, сукцинилхолин и декаметониум) бидејќи може да дојде до невромускулна блокада и последователна респираторна депресија.

Индометацин може да ја зголеми плазма концентрацијата на амикацин кај новороденчињата.

4.6 Употреба за време на бременост и доење

Постојат ограничени податоци за примена на аминокликозиди во период на бременост. Аминокликозидите може да предизвикаат оштетување на фетусот. Аминокликозидите ја поминуваат плацентата, и има повеќе докази за тотална, иреверзибилна, билатерална конгенитална глувост кај деца чии мајки примале стрептомицин за време на бременоста. Иако, несакани ефекти на фетусот или новороденчињата не се појавени при третман на бремени жени со други аминокликозиди, потенцијална опасност сепак постои. Во репродуктивните студии за токсичност, изведувани на стаорци и глвци, не било забележано влијание врз фертилитетот или фетална токсичност. Доколку амикацин се употребува во тек на бременост, или доколку пациентката останала бремена додека го земала лекот, таа мора да се предупреди на потенцијална опасност од неговата употреба за фетусот.

Не е познато дали амикацин се екскретира во мајчиното млеко. Треба да се одлучи дали да се прекине доењето или да се прекине третманот.

Амикацин кај бремени жени и новороденчиња треба да се применува само кога е јасно индицирано и под медицински надзор (видете дел 4.4).

Безбедноста на амикацин во период на бременост, сè уште не е утврдена.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и за ракување со машини

Не се изведувани студии за влијание на лекот врз способноста за возење или ракување со машини. Поради можноста за појава на некои несакани дејства (видете дел 4.8), способноста за возење или ракување со машини може да биде нарушена.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства се наведени по Системска Органска Класификација, MedDRA терминологија и според фреквенцијата на: многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), многу ретки ($< 1/10000$) и со непозната фреквенција (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).



Системска Органска Класификација	Фреквенција	MedDRA терминологија
<i>Инфекции и инфестации</i>	Помалку чести	Суперинфекции или колонизација со резистентни бактерии или габи ^a
<i>Нарушувања на крвта и лимфниот систем</i>	Ретки	Анемија, еозинофилија
<i>Нарушувања на имунолошкиот систем</i>	Непозната фреквенција	Анафилактичен одговор (анафилактична реакција, анафилактичен шок и анафилктоидна реакција), хиперсензитивност
<i>Нарушувања на метаболизмот и исхраната</i>	Ретки	Хипомагнеземија
<i>Нарушувања на нервниот систем</i>	Непозната фреквенција	Парализа ^a
	Ретки	Тремор ^a , парестезија ^a , главоболка, нарушување на рамнотежата ^a
<i>Нарушувања на око</i>	Ретки	Слепило ^b , инфаркт на ретина ^b
<i>Нарушувања на увото и лабиринтот</i>	Ретки	Тинитус ^a , хипоакузија ^a
	Непозната фреквенција	Глувост ^a , невросензорна глувост ^a
<i>Васкуларни нарушувања</i>	Ретки	Хипотензија
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i>	Непозната фреквенција	Апнеа, бронхоспазам
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i>	Помалку чести	Гадење, повраќање
<i>Нарушувања на кожата и поткожното ткиво</i>	Помалку чести	Исип
	Ретки	Пруритус, уртикарија
<i>Мускулноскелетни нарушувања, нарушувања на сврзото</i>	Ретки	Артралгија, мускулни грчеви ^a



<i>ткиво и коските</i>		
<i>Ренални и уринарни нарушувања</i>	Непозната фреквенција	Акутна ренална слабост, токсична нефропатија, клетки во урината ^a
	Ретки	Олигурија ^a , зголемување на креатининот во крвта ^a , албуминурија ^a , азотемија ^a , еритроцити во урината ^a , леукоцити во урината ^a
<i>Оптички нарушувања и нарушувања на местото на примена</i>	Ретки	Пирексија

^aВидете дел 4.4

^bАмикацин не е формулиран за интравитреална употреба. Слепило и ретинална инфаркција се забележани после интравитреална употреба (инјекција во окото) на амикацин.

Сите аминокликозиди имаат потенцијал за предизвикување на ототоксичност, ренална токсичност и невромускулна блокада. Овие токсичности почесто се јавуваат кај пациенти со ренално оштетување, пациенти третирани со други ототоксични или нефротоксични лекови, пациенти третирани во подолг временски период и/или со повисоки од препорачаните дози (видете дел 4.4).

Промените на реналната функција, обично се реверзибилни по прекинување на третманот со лекот.

Токсичните ефекти врз осмиот кранијален нерв може да резултираат со губење на слухот, губење на рамнотежата, или обете. Амикацин примарно ја афектира аудиторната функција. Кохлеарното оштетување вклучува високофреквентна глувост и обично се јавува, пред клинички да се детектира губење на слухот со аудиометриско тестирање (видете дел 4.4).

После интравитреална администрација (инјекција во око) на амикацин, забележана е појава на макуларен инфаркт, понекогаш доведувајќи до перманентно губење на видот.

При придржување кон препорачаните мерки на претпазливост и дозирање, инциденцата на токсични реакции, како тинитус, вертиго и парцијална реверзибилна глувост, исип на кожата, треска поради примена на лекот, главоболка, парестезија, гадење и повраќање, е ниска. Пријавени се уринарни знаци на ренална иритација (албумин, цилиндри, еритроцити или леукоцити), азотемија и олигурија, иако тие се ретки.



4.9 Предозирање

Во случај на предозирање постои ризик од нефро-, ото- и невротоксични (невромускулна блокада) реакции. Кај невромускулната блокада со респираторен аррест, потребна е соодветна терапија која вклучува апликација на јонски калциум (пример како глуконат или лактобионат во 10-20% раствор) (видете дел 4.4). Во случај на предозирање или токсична реакција, перитонеална дијализа или хемодијализа може да помогне во отстранувањето на амикацин од крвта.

Исто така, нивоата на амикацин може да се намалат преку постојана артериовенска хемофилтрација. Кај новороденчиња може да се земе во предвид ексангвино трансфузија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Аминогликозидни антибактериски лекови
АТС код: J01G B06

Амикацин е полусинтетски аминогликозиден антибиотик дериват на Канамицин А. Активен е против широк спектар на Грам-негативни организми, вклучувајќи *Pseudomonas*, *Escherichia coli*, и некои Грам-позитивни организми, пример *Staphylococcus aureus*.

Аминогликозидните антибиотици имаат бактерицидно дејство. Иако точниот механизам на дејство не е целосно разјаснет, се чини дека ја инхибираат протеинската синтеза кај осетливите бактерии преку иреверзибилно врзување за 30S рибозомалните подединици.

5.2 Фармакокинетски својства

Амикацин многу брзо се апсорбира после интрамускулна инјекција. Максималните концентрации еквивалентни на околу 20 µg/l се постигнуваат еден час после интрамускулна доза од 500 mg, намалувајќи се на околу 2 µg/l, десет часа после инјекцијата.

20% или помалку се врзува за плазма протеините и серумските концентрации во се одржуваат во бактерициден опсег за осетливите микроорганизми, 10-12 часа.

Поединечни дози од 500 mg администрирани во вид на бавна интравенска инфузија во период од 30 минути, даваат максимална концентрација од 38 µg/l. Повторените инфузии не доведуваат до акумулација на лекот кај возрасни со нормална ренална функција. Сепак, намалената ренална функција доведува до акумулација на лекот.

Полувремето на елиминација на амикацин кај пациенти со нормална ренална функција е 2 до 3 часа.

После единечна интрамускулна или интравенска доза, 94-98% од амикацин се излачува непроменет преку гломеруларна филтрација во тек на 24 часа. После



единечна интрамускулна доза од 250 mg, средната концентрација во урината во првите 6 часа изнесува 563 µg/l, и 163 µg/l во текот на 6-12 часа. После интрамускулна доза од 500 mg, кај возрасни со нормална ренална функција, средната концентрација во урината во првите 6 часа изнесува 832 µg/l.

Амикацин дифундира лесно преку екстрацелуларната течност и се излачува непроменет преку урината, примарно со гломеруларна филтрација. Амикацин се детектира во плевралната течност, амнионската течност и во перитонеалната шуплина, после парентерална апликација.

Податоците од испитувањата со повеќедневна доза, покажуваат дека концентрацијата во спиналната течност кај нормални доенчиња е приближно 10-20% од серумските концентрации и може да достигне 50% кај менингитис.

Интрамускулна и интравенска примена

Кај новороденчиња и особено кај предвремено родени бебиња, реналната елиминација на амикацин е редуцирана.

Во една студија кај новороденчиња (1-6 дена постнатална возраст), групирани според породилната тежина (< 2000, 2000-3000 и > 3000 g), амикацин бил администриран интрамускулно и/или интравенски, во дози од 7.5 mg/kg. Клиренсот кај новороденчињата > 3000 g изнесувал 0.84 ml/min/kg и терминалниот полуживот изнесувал околу 7 часа. Во ова група, иницијалниот волумен на дистрибуција и волуменот на дистрибуција во состојба на рамнотежа, бил 0.3 ml/kg и 0.5 ml/kg, соодветно. Во групите со помала породилна тежина вредноста на клиренсот/kg била помала и полуживотот подолг. Повторуваното дозирање на секои 12 часа кај сите горенаведени групи, не довело до акумулација на лекот, после 5 дена на примена.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Нема понатамошни релевантни информации.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Натриум метабисулфит, натриум цитрат, сулфурна киселина, вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Амикацин е инкомпатибилен со некои пеницилини и цефалоспорини, амфотерицин, хлоротиазид натриум, еритромицин глупептат, хепарин, нитрофурантоин натриум, фенитоин натриум, тиопентон натриум и варфарин натриум, и во зависност од составот и јачината на средината, тетрациклини, витамини од групата Б, витамин Ц и калиум хлорид.



Понекогаш, амикацин може да биде индициран истовремено со други антибактериски лекови, кај мешани или суперинфекции. Во такви случаи, амикацин не треба да се меша физички со други антибактериски лекови во шприцеви, шишиња за инфузија или било која друга опрема. Секој лек треба да се администрира одделно.

6.3 Рок на употреба

2 години во оригинално пакување.

Да не се употребува после истекот на рокот на употреба!

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување.

Лекот треба да се употреби веднаш по првото отворање.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Кутија со една вијала со 500 mg/2 ml раствор за инјектирање.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на нупотребените производи/отпадни материјали

Посебни мерки не се потребни.

Неискористениот лек или отпадните материјали треба да се отстранат во согласност со законските барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РЕПЛЕК ФАРМ ДООЕЛ Скопје, ул: Козле бр. 188, 1000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНИЕ

Датум на I-во решение: 19/08/2002

Датум на I-ва обнова: 08/05/2007

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ 02/2018

