

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ НА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

ЛИКАЦИН 250 mg/2 ml раствор за инјектирање
ЛИКАЦИН 500 mg/2 ml раствор за инјектирање

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 вијала од 250 mg i.m. i.v. содржи:

Активна материја: Амикацин сулфат еквивалентен на 250 mg амикацин

1 вијала од 500 mg i.m. i.v. содржи:

Активна материја: Амикацин сулфат еквивалентен на 500 mg амикацин

Екципиенси: За полната листа на екципиенси види во дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Ликацин е индициран за краткотраен третман на сериозни инфекции предизвикани од осетливи соеви на Грам негативни бактерии, вклучувајќи *Pseudomonas species*, *E. Coli*, индол позитивни и индол негативни *Proteus species*, *Providentia species*, *Klebsiella-Serratia species* и *Acinetobacter species*.

Амикацин е ефикасен:

- во третманот на бактериемија, септикемија и неонатална сепса;
- во третман на тешки инфекции на респираторниот тракт, коските и зглобовите, на CNS (вклучувајќи и менингитис), интра-абдоминални инфекции (вклучувајќи перитонитис), инфекции при опекотини и постоперативни инфекции (вклучувајќи и пост-васкуларна хирургија);
- во третман на тешки, комплицирани и повторувачки инфекции на уринарниот тракт предизвикани од Грам-негативни микроорганизми.

Од друга страна, слично на другите аминогликозиди, амикацин не е индициран за третман на почетни, некомплицирани инфекции на уринарниот тракт кои се предизвикани од микроорганизми кои се осетливи на помалку токсични антибиотици;

- Во третман на стафилококни инфекции; како последица, лекот може да се користи како ударна терапија во случаи на позната или суспектна стафилококна инфекција, кога пациентот е алергичен на други антибиотици, или во присуство на мешани инфекции предизвикани од стафилококи и Грам-негативни микроорганизми.
- Во третманот на неонатална сепса, кога тестовите на осетливост индицираат дека употребата на други аминогликозиди не е можна.

Во случај на истовремена терапија со лекови на база на пеницилин, амикацин исто така може да биде индициран, заради можноста од појава на суперинфекции со Грам-позитивни микроорганизми (стрептококи или пнеумококи).

LIKACIN® е ефикасен и во третманот на инфекции предизвикани од Грам-негативни соеви на микроорганизми резистентни кон гентамицин и тобрамицин, како што се *Proteus rettgeri*, *Providentia stuarti*, *Serratia mercerscens* и *Pseudomonas aeruginosa*.

Треба да се имаат во предвид званичните водичи за соодветната употреба на антибактериски лекови.



4.2 Дозирање и начин на примена

Интрамускулна и интравенска инјекција

При негова употреба во препорачаните дози кај пациенти со некомплицирани инфекции предизвикани од од бактерии осетливи на амикацин, ефектот е манифестен во тек на 24-48 часа. Вообичаеното времетраење на третманот изнесува 3-7 дена со интравенска администрација, односно 7-10 дена при интрамускулна администрација.

Во колку дефинираниот клинички одговор не се јави во тек на 3-5 дена, треба да спроведе алтернативен третман врз база на резултатите од микробиолошките тестови.

Возрасни и деца над 12 години возраст:

Препорачаната интрамускулна или интравенска доза која е препорачана за возрасни и адолесценти со нормална бубрежна функција (клиренс на креатинин ≥ 50 ml/min.) е 15 mg/kg/ден дадена како единечна дневна доза или поделена во 2 еднакви дози, на пр. 7.5 mg/kg на секои 12 часа.

Вкупната дневна доза не смее да надмине 1.5g. Кај пациенти со ендокардитис и фебрилна неутропенија дозирањето е два пати на ден, затоа што нема доволно податоци кои би овозможиле потврда на дозирање еднаш на ден.

Деца помеѓу 4 недели и 12 години возраст:

Препорачаната интрамускулна или интравенска (спора венска инфузија) доза за деца со нормална бубрежна функција е 15-20 mg/kg/ден дадена како единечна доза или поделена во две деозии од по 7.5 mg/kg на секои 12 часа. Кај пациенти со ендокардитис и фебрилна неутропенија дозирањето е два пати на ден, затоа што нема доволно податоци кои би овозможиле потврда на дозирање еднаш на ден.

Новороденчиња:

Почетна ударна доза од 10 mg/kg, следено со 7.5 mg/kg на секои 12 h (види дел 4.4 и 5.2).

Предвремено родени новороденчиња:

Препорачаната доза за предвремено родени новороденчиња е 7.5 mg/kg на секои 12 h (види дел 4.4 и 5.2).

Инфекции од висок ризик и/или инфекции од *Pseudomonas*: почетната доза за возрасни може да се зголеми до 500 mg на секои 8 часа, но никогаш не смее да надмине 1.5 g/ден ниту да се администрира во период подолг од 10 дена. Максималната вкупна доза е 15 g.

Некомплицирани инфекции на уринарниот тракт (различни од инфекции со *Pseudomonas*): 7.5 mg/kg/ден поделени на 2 еднакви дози (на секои 12 часа).

Пореметена бубрежна функција:

Кај пациентите со пореметена бубрежна функција, дневната доза треба да се намали и/или да се зголемат интервалите помеѓу дозите за да се избегне кумулирање на лекот. Метод кој се сугерира да се користи за одредување на дозата кај пациентите со позната или суспектна намалена бубрежна функција е да се помножи вредноста на серумската концентрација на креатининот со 9 и да се употреби добиената вредност како интервал во часови помеѓу дозите. Нормално дозирање (7.5 mg/kg) во пролонгирани интервали:

СЕРУМСКИ КРЕАТИНИН (mg/100 ml)	ИНТЕРВАЛ (часови)
1.5	x 9 = 13.5
2.0	x 9 = 18.0
2.5	x 9 = 22.5
3.0	x 9 = 27.0
3.5	x 9 = 31.5
4.0	x 9 = 36.0
4.5	x 9 = 40.5
5.0	x 9 = 45.0
5.5	x 9 = 49.5
6.0	x 9 = 54.0



Намалено дозирање при фиксни интервали:
Почетна доза: 7.5 mg/kg

Доза на одржување (секои 12 часа):

Забележен клиренс на креатинин (ml/min)
x 7.5

Нормален клиренс на креатинин (ml/min)

Се препорачува интрамускулна примена, но ако е потребно може да се користи интравенски начин (венска перфузија) со идентична шема на дозирање.

Интравенска инфузија

Кај возрасни лекот мора да се администрира со спора интравенска инфузија со употреба на доволна количина на течност која е потребна да обезбеди времетраење на инфузијата од 30-60 минути (100 до 200 ml за 500 mg вијала и 200 ml за 1000 mg вијала).

При тоа, содржината на вијалата треба да се раствори во погоден растворувач како што се физиолошки раствор, 5% гликоза и раствор на Рингер лактат.

Посебни препораки при интравенска администрација

Кај деца количината на растворувачот зависи од дозата на лекот која се применува. Инфузионата течност треба да се инфундира во тек на 30-60 минути.

Кај новороденчиња времето на инфундирање треба да изнесува 1-2 часа.

Компатибилни инфузионни раствори се: физиолошки раствор, 5% декстрога, Рингер лактат.

Амикацин физички не смее да се меша со други материи за инфузија, туку треба да се аплицира одвоено, согласно режимот и начинот на апликација.

Растворите кои содржат 2.5 mg/ml активна компонента од лекот се стабилни 24 часа во фрижидер или на места со температура пониска од 25°C.

4.3 Контраиндикации

Непотврдена или суспектна преосетливост кон амикацин или други аминогликозиди.

Мијастенија гравис.

4.4 Специјални мерки на претпазливост и препорачан начин на употреба

- Амикацин е потенцијално нефротоксичен, ототоксичен и невротоксичен.

Поради оваа причина амикацин не смее да се дава истовремено со други еднакво токсични лекови.

- Кај пациентите со бубрежно оштетување, ако третманот трае подолго од 5 дена, треба да се направи аудиограм пред отпочнување на третманот кој ќе се повтори во текот на терапијата. Терапијата со амикацин треба да се прекине ако се развие тинитус или субјективен губиток на слухот или ако постои значаен губиток во слушната перцепција на звуците со висока фреквенција.

- Поради тоа што антибиотикот се кумулира во високи концентрации во бубрежниот екскреторен систем, пациентите треба добро да се хидрираат со цел да се спречи хемиска иритација на бубрежните тубули.

Покрај ова, функцијата на бубрезите на пациентот треба да се провери пред и во тек на терапијата. Ако се појават знаци на бубрежна иритација (цилиндроиди, црвени и бели корпускули во седиментот, албинурија) хидратацијата треба да се појача.

Ако се забележат други знаци на алтерација, како што е редукција на клиренсот на креатинин (CC), на специфичната тежина на урината, покачување во BUN и серумскиот креатинин, олигурија, може да е потребно намалување на дозата како што е опишано во делот Дозирање.

Ако се покачи азотемијата или се појави прогресивно намалување во количината на урина, третманот треба да се прекине. Но, треба да се нагласи дека, ако пациентот е добро хидриран и неговата/нејзината бубрежна функција е нормална, при препорачаните дози ризикот од нефротоксичност со Амикацин е низок.



- Поради тоа што тестови на животни со употреба на Амикацин покажале дека, при високи дози, производот има парализирачки ефект врз мускулите, треба да се има во предвид дека е изгледно Ликацин да предизвика невромускулна блокада или респираторна парализа ако се администрира истовремено со анестетици или невромускулни блокатори. Во случај на блокада на нервите, администрација на соли на калциум може да го поништи овој феномен.

- Со примената на Ликацин постои можност за вкрстена алергиска реакција со други аминокликозиди.

- Како и со други антибиотици, исто така и со Амикацин може да се јави суперинфекција индуцирана од не-чувствителни организми. Во овој случај треба да се вклучи соодветна терапија.

Кога е неопходен третман со амикацин и други антибиотици, не ги мешајте овие лекови во иста инфузиона линија или шприцови заедно со Ликацин.

Пред отпочнување на терапијата треба да се направи антибиограм.

Но, чекајќи ги резултатите од антибиограмот, терапијата со амикацин може да се отпочне, ако постои сомнеж дека инфекцијата е предизвикана од Грам-негативни микроорганизми. Но, одлуката дали да се продолжи со терапијата со Ликацин треба да се базира врз наодите на тестовите за осетливост, врз основ на тежината на инфекцијата, одговорот на пациентот, секогаш сметајќи на претпазливоста.

Пациентите кои се третирани со аминокликозиди треба внимателно да се мониторираат поради потенцијалната ототоксичност и нефротоксичност која се јавува со нивната употреба.

Ототоксичност: вестибуларната и аудиторната токсичност може да се јави кај пациентите кои се третирани со високи дози во пролонгиран период над препорачаното. Ризикот од ототоксичност е поголем кај пациентите со бубрежно оштетување.

Најчесто прво се јавува глувост при високи фреквенции која може да се открие само со аудиометриско тестирање.

Може да се јави вртоглавица и може да има доказ за вестибуларно оштетување. Амикацин-индуцираната ототоксичност може да биде иреверзибилна.

Не е позната потенцијална ототоксичност индуцирана од амикацин кај деца.

Се додека не се достапни повеќе информации, амикацин треба да се администрира кај деца само ако резултатите од тестовите за осетливост укажуваат дека ниту еден друг аминокликозид може безбедно да се администрира или кога детето може внимателно да се набљудува за појава на ототоксичност.

Нефротоксичност: аминокликозидите се потенцијално нефротоксични.

Поради тоа, бубрежната функција и функцијата на осмиот пар кранијални нерви треба внимателно да се мониторира, особено кај пациенти со познато или суспектно бубрежно оштетување пред отпочнувањето на терапијата и кај оние кај кои бубрежната функција почетно е нормална, но кои развиваат знаци на бубрежна дисфункција во тек на терапијата.

Бубрежната дисфункција се карактеризира со намалување на клиренсот на креатинин, со присуство на клетки или цилиндрици во седиментот, со олигурија, протеинурија, со намалување на специфичната тежина на урината, со зголемување во намалувањето на азот (покачување во уреа азотот или креатининот).

Потврда за бубрежно, вестибуларно или слушно пореметување, наложува прекин на лекот.

Ако е можно треба да се мониторираат серумските концентрации на амикацин за да се обезбедат адекватни нивоа и да се избегнат потенцијално токсични нивоа и пролонгирани максимални концентрации над 35 gamma/ml.

Урината треба да се прегледа за горе наведените параметри.

Производот содржи сулфит; кај пречувствителни луѓе и особено кај астматични и алергични пациенти, оваа супстанца може да предизвика алергиски реакции како што се анафилактични симптоми и бронхоспазам и тежок облик на напад на астма.

Педијатриска употреба

Аминокликозидите мора да се применуваат со претпазливост кај прематурни инфанти и новороденчиња поради незрелоста на бубрезите кај овие пациенти и следствено пролонгираниот серумски полуживот на овие лекови.

Да се чува подалеку од дофат и поглед на деца.



4.5 Интеракции со лекови и други форми на интеракции

Истовремена и/или секвенцијална системска, или локална употреба на други невротоксични и нефротоксични антибиотици, и особено: канамицин, гентамицин, тобрамицин, неомицин, стрептомицин, цефалоридин, виомицин, полимиксин Б, колистин, ванкомицин треба да се избегнува.

Треба да се избегнува истовремена употреба на амикацин со јаки диуретици (етакринска киселина, фуросемид или манитол), затоа што некои диуретици и самите се ототоксични. Од друга страна, кога се администрираат интравенски, диуретиците може да ја појачаат токсичноста на аминогликозидите влијаејќи преку концентрациите на антибиотиците во серум и ткивата.

Индометацин може да ги зголеми плазматските концентрации на амикацин кај доенчињата.

4.6 Бременост и доење

Безбедноста на амикацин кај бремени жени не е утврдена, поради тоа, ВО ТЕК НА БРЕМЕНОСТА ИЛИ РАНОТО ДЕТСТВО ЛЕКОТ ТРЕБА ДА СЕ ДАДЕ САМО ИМА ЈАСНА ИНДИКАЦИЈА И ПОД НЕПОСРЕДЕН ЛЕКАРСКИ НАДЗОР.

Не е познато дали амикацин се излучува во мајчиното млеко. Поради тоа мора да се одлучи дали да се прекине доењето или терапијата.

Амикацин треба да се администрира кај бремени жени и новороденчиња само во случај на апсолутна потреба и под медицински надзор (види дел 4.4).

Постојат ограничен број на податоци за употребата на аминогликозидите во тек на бременоста. Аминогликозидите можат да предизвикаат оштетување на фетусот. Аминогликозидите може да ја поминат плацентарната бариера и постојат пријави за целосна и иреверзибилна билатерална вродена глувост кај децата, на чии мајки им бил даван стрептомицин во тек на бременоста.

Иако не се забележани несакани ефекти во фетусите или новороденчињата од бремените жени третирани со други аминогликозиди, потенцијалниот ризик останува.

Студии во однос на репродуктивната токсичност на глувци и стаорци не покажале било какви ефекти врз фертилитетот или феталната токсичност. Ако амикацин се администрира на бремени жени или ако пациентката остане бремена во тек на третманот со овој лек, таа треба да биде информирана за потенцијалниот ризик за фетусот.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со работни машини

Лекот не влијае врз способноста за управување на возила и ракување со машини.

4.8 Несакани ефекти

Како што е опишано во претходните секции, главните несакани ефекти кои може да се јават при терапијата со амикацин се: токсичност на ниво на VIII пар на кранијалните нерви (особено ототоксичност) и нефротоксичност (албуминурија, присуство на црвени и бели корпускули и цилиндри во седиментот, висока азотемија, олигурија).

Ретко се приавени исип, јатрогена треска, цефалеа, парестезија, тремори, гадење и повраќање, еозинофилија, анемија и хипотензија.

4.9 Предозирање

Во случај на предозирање или токсични реакции, хемодијализата и перитонеална дијализа ќе помогне за брзото отстранување на амикацин од крвта.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: аминогликозидни антибиотици. АТС Код: J01GB06

Амикацин е полусинтетски аминогликозиден антибиотик. Како и другите аминогликозиди, и амикацин поседува бактерицидно дејство. Неговиот механизам на делување се состои од инхибиција на синтеза на протеини кај чувствителни бактерии преку иреверзибилно врзување за рибозомалните поединици. In vitro амикацин има широк спектар на делување, вклучувајќи ги и грам-позитивните и грам-негативните микроорганизми: *Staphylococcus aureus* (вклучувајќи



соеви кои продуцираат пеницилиназа и метицилин-резистентни соеви), *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, индол позитивен и негативен *Proteus*, *Providentia stuartii*, *Salmonella s.p.p.*, *Shigella s.p.p.*, *Acinetobacter*.

Амикацин не се разградува од најголем број на ензими кои ги инактивираат другите аминокгликозиди. Поради тоа, сите гентамицин-, тобрамицин-, и канамицин-резистентни микроорганизми се чувствителни кон амикацин.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Студии за испитување на кинетиката покажале дека максималните серумски концентрации (22.8 mcg/ml) по администрација на 7.5 mg/kg i.m. се постигнуваат за време од 30-60' и дека плазматскиот полуживот кај субјекти со нормална бубрежна функција е околу 2-3 часа.

Терапевтски корисни нивоа во крвта се одржуваат 10-12 часа по администрацијата. По спора i.v. инфузија (7.5 mg/kg во 1-2 h), нивоата на амикацин во крвта на крајот од инфузијата се движат околу 37.5 mcg/ml со полуживот од околу 2 часа.

Лекот не се метаболизира во организмот и се елиминира преку бубрезите (преку 90% од администрираната доза се елиминира со урината во тек на 24 часа). Амикацин се врзува за серумските протеини помалку од 10%. Амикацин лесно дифундира низ ткивата и течностите како што е перитонеалната шуплина, плевралната течност и бронхијалните секрети, постигнувајќи терапевтски корисни нивоа кои се движат помеѓу 10-20% од серумските нивоа. Количината на амикацин која одговара на 10-20% од серумските нивоа, се шири низ интактните менинги, достигнувајќи ниво од 50% во случај на менингитис. Амикацин лесно ја минува плацентата и навлегува во фетланата циркулација и амнионска течност каде постигнува значајни концентрации. Податоците кои се добиени од клинички студии со примена на повеќедневни дози покажуваат дека нивоата на лекот во 'рбетната течност кај нормалните деца се околу 10-20% од серумските концентрации и може да достигнат 50% во случај на менингитис.

Интрамускулна и интравенска администрација

Кај новороденчиња и особено кај предвремено родени бебиња, бубрежната елиминација на амикацин е намалена.

Во единствената студија која е изведена на новородени (1-6 дена по раѓање) кои биле групирани според нивната родилна тежина (<2000, 2000-3000 и >3000g), администриран е амикацин интрамускулно и/или интравенски во доза од 7.5mg/kg. Клиренсот кај новородените со тежина > 3000g бил 0.84 ml/min/kg а терминалниот полуживот околу 7 часа. Во оваа група, почетниот волумен на дистрибуција и волуменот на дистрибуција во состојба на steady state бил 0.3ml/kg и 0.5mg/kg. Во групата со пониска родилна тежина клиренсот/kg бил понизок и полуживотот подолг.

Повторувана администрација на секои 12 часа во сите споменати групи не предизвикала кумулација по 5 дена.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста на лекот

LD₅₀ кај глувци бил 704 mg/kg i.m.

Тестовите за субакутна токсичност на кучиња покажале дека лекот добро се поднесува. Не е забележано лек-поврзано угинување (50 mg/kg i.m.). Тестовите на хронична токсичност на стаорци не покажале било какви лек-поврзани токсични симптоми (150 mg/kg i.m.).

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Листа на екципиенси

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

6.2 Инкомпатибилности

Амикацин не смее да се меша со други антибиотици во истиот шприц или инфузија. Следните ефекти се опишани во делот "Претпазливост при употреба" и "Интеракции со други медицински производи други форми на интеракција".



6.3 Рок на употреба

3 години, во интегрално пакување.

6.4 Начин на чување

Растворите кои содржат 2.5 mg/ml активна материја остануваат стабилни во тек на 24 часа и може да се користат во овој период, ако се чуваат во фрижидер или било како на температура која не надминува 25°C.

ЛЕКОТ ДА СЕ ЧУВА НА МЕСТА НЕДОСТАПНИ ЗА ДЕЦА!

6.5 Пакување

Картонска кутија која содржи: стерилизирана стаклена вијала со гумен затворач и алуминиумско капаче.

Пакувања:

- 1 вијала од 250 mg/2 ml
- 1 вијала од 500 mg/2 ml
- 50 вијали од 500 mg/2 ml

6.6. Специјални мерки за претпазливост и ракување

Сите неискористени материјали треба да се отстранат според локалната регулатива.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ

За 250mg/2ml:

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico Lisapharma S.P.A.,
Via Licino 11, Ерба, Италија

За 500mg/2ml:

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico Lisapharma S.P.A.,
Via Licino 11, Ерба, Италија
Biologici Italia Laboratories S.R.L,
Via Filippo Serpero, Masate, Милано, Италија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2013

