ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

амІКАЦИНУ СУЛЬФАТ

(Amikacin sulfate)

Склад:

діюча речовина: amikacin;

1 мл розчину містить амікацину сульфату у перерахуванні на амікацин 50 мг або 250 мг;

допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), натрію цитрат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або злегка жовтувата рідина.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні засоби для системного застосування.

Аміноглікозиди. Амікацин. Код АТХ J01G B06.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амікацин – напівсинтетичний аміноглікозидний антибіотик широкого спектра дії. Амікацин активно проникає крізь мембрану бактеріальної клітини. Зв'язуючись з 30S субодиницею рибосом, заважає утворенню комплексу транспортної та матричної РНК, блокує синтез білка, а також порушує синтез цитоплазматичної мембрани бактерії.

Активний щодо аеробних грамнегативних мікроорганізмів: *Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Shigella spp., Salmonella spp., Klebsiella spp., Enterobacter spp., Providencia spp., Proteus spp. (індолпозитивні та індолнегативні штами), Serratia spp., Acinetobacter species, Citrobacter freundii*.

Активний щодо деяких грампозитивних мікроорганізмів: *Staphylococcus spp.*, у т.ч. стафілококів, стійких до пеніциліну, метициліну, деяких цефалоспоринів і деяких штамів *Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Enterococcus*. Амікацин за певних умов можна застосовувати як базову терапію при встановленому діагнозі або при підозрі на хворобу, яка спричиняється чутливими штамами стафілококів, у пацієнтів з алергією на інші антибіотики та при змішаних стафілококово-грамнегативних інфекціях. Амікацин неактивний

щодо анаеробних збудників.

Фармакокінетика.

Після внутрішньом'язового введення амікацин всмоктується швидко та повністю. Максимальна концентрація досягається через 0,5-1,5 години після внутрішньом'язового введення та через 0,5 години після внутрішньовенного введення. Терапевтична концентрація амікацину зберігається протягом 10-12 годин.

Розподіл. Зв'язування з білками крові становить 4-11%. Амікацин добре розподіляється у позаклітинній речовині (вмісті абсцесів, плевральному випоті, асцитичній, перикардіальній, синовіальній, лімфатичній та перитонеальній рідині). Амікацин у високих концентраціях знаходиться у сечі, в низьких – у жовчі, грудному молоці, водянистій волозі ока, бронхіальному секреті, мокротинні та спинномозковій рідині. Амікацин добре проникає у всі тканини організму, де накопичується внутрішньоклітинно. Висока концентрація амікацину відзначається в органах з посиленим кровопостачанням: легенях, печінці, міокарді, селезінці і особливо у нирках, де накопичується у корковому шарі; менша концентрація – у м'язах, жировій тканині та кістках.

У дорослих у середніх терапевтичних дозах амікацин практично не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, при запаленні мозкових оболонок проникнення раптово збільшується. У новонароджених досягаються більш високі концентрації у спинномозковій рідині, ніж у дорослих.

Амікацин проникає крізь плацентарний бар'єр і виявляється в крові плода та амніотичній рідині.

Виведення. Амікацин не метаболізується, виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації (65-94%) у незміненому стані, утворюючи високі концентрації в сечі. Нирковий кліренс – 79-100 мл/хв. Швидкість екскреції залежить від віку, функції нирок та супутньої патології пацієнта.

У хворих з пропасницею вона збільшується, при зниженні функції нирок та у літніх людей – значно уповільнюється.

Період напіввиведення у дорослих з нормальною функцією нирок становить 2-4 години, у новонароджених – 5-8 годин, у старших дітей – 2,5-4 години. При нирковій недостатності період напіввиведення може досягати 70 годин і більше, при муковісцидозі – 1-2 години. Кінцева тривалість періоду напіввиведення – більше 100 годин (звільнення з внутрішньоклітинних депо).

При гемодіалізі виводиться 50% за 4-6 годин, при перитонеальному діалізі – 25% за 48-72 години.

Клінічні характеристики.

Показання.

Інфекції, спричинені чутливими до амікацину штамами мікроорганізмів, резистентних до інших аміноглікозидів.

Протипоказання.

Ø Ниркова недостатність;

Ø неврит слухового нерва;

Ø підвищена чутливість до амікацину або до будь-якого іншого антибіотика аміноглікозидної групи та їх похідних;

Ø підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу препарату;

Ø міастенія гравіс;

Ø порушення функції вестибулярного апарату;

Ø азотемія (залишковий азот вище 150 мг %);

Ø попереднє лікування ото- або нефротоксичними препаратами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне введення Амікацину сульфату з анестетиками і міорелаксантами може спричинити блокаду нейром'язової передачі та параліч дихальних м'язів.

Ризик розвитку нефротоксичної дії підвищується при одночасному застосуванні з амфотерицином В, цефалотином, поліміксином і фуросемідом. Ризик розвитку ототоксичної дії підвищується при одночасному застосуванні препарату з фуросемідом, етакриновою кислотою або цисплатином.

Амікацину сульфат несумісний у розчині з пеніцилінами, цефалоспоринами, амфотерицином, гідрохлортіазидом, еритроміцином, гепарином, нітрофурантоїном, тіопентоном, варфарином, тетрациклінами, вітамінами групи В, вітаміном С і калію хлоридом.

Індометацин, фенілбутазон та інші НПЗЗ, які порушують нирковий кровотік, можуть сповільнювати швидкість виведення амікацину сульфату. Коли амікацину сульфат застосовують недоношеним немовлятам одночасно з внутрішньовенним введенням індометацину, відбувається підвищення концентрації препарату в плазмі крові і виникає ризик розвитку токсичності.

Комбінації антибіотиків *амікацин цефтазидим* та *амікацин цефотаксим* виявляють найбільш адитивний та синергічний ефект щодо *Pseudomonas aeruginosa*.

Особливості застосування.

У зв'язку з потенційною ототоксичністю і нефротоксичністю аміноглікозидів хворі мають знаходитися під особливим наглядом лікаря.

Не рекомендується призначати амікацину сульфат хворим з підвищеною чутливістю до інших

аміноглікозидів через небезпеку перехресної алергії.

З обережністю слід приймати хворим на міастенію та паркінсонізм, а також людям літнього віку, пацієнтам, які мають порушення нервово-м’язової провідності, у зв’язку з можливістю виникнення курареподібного ефекту.

За наявності інфекцій, що важко піддаються лікуванню, або ускладнених інфекцій через 10 діб варто оцінити проведене лікування препаратом і перед призначенням наступного курсу перевірити функцію нирок, слух, вестибулярний апарат і концентрацію препарату в сироватці крові. Якщо немає очікуваного клінічного ефекту через 3-5 днів, лікування варто припинити і провести визначення чутливості збудника до антибіотиків.

Хворим з порушеною функцією нирок необхідно коригувати режим дозування залежно від кліренсу креатиніну. Ризик розвитку ототоксичної та нефротоксичної дії підвищується при введенні великих доз препарату. Для профілактики ото- та нефротоксичних ускладнень та зменшення кількості їх розвитку при застосуванні препарату рекомендується проводити контроль функції нирок, слуху та вестибулярного апарату не рідше 1 разу на тиждень.

Основним токсичним ефектом препарату при парентеральному введенні є його дія на VIII пару черепно-мозкових нервів, яка проявляється спочатку глухотою у діапазоні звуків високої частоти. У хворих із порушеннями функції нирок ризик розвитку ототоксичних ускладнень значно вищий. До початку лікування необхідно провести корекцію водно-електролітного балансу у пацієнта. У період лікування амікацину сульфатом необхідно вживати достатню кількість рідини, часто визначати концентрацію креатиніну в плазмі крові та за необхідності коригувати схему дозування.

Пацієнтам літнього віку треба зменшувати дозу амікацину сульфату у зв’язку зі зниженням функціональної активності нирок і можливим зниженням маси тіла. Слід регулярно оцінювати функціональну активність нирок. Потрібно проводити аналіз сечі до або під час лікування. Необхідне періодичне обстеження та запис аудіограми, визначення вестибулярної функції. Якщо спостерігається ниркова, вестибулярна або слухова недостатність, слід зменшити дози або припинити прийом амікацину сульфату.

Пацієнтам з порушенням функції нирок добову дозу потрібно знизити та/або інтервал між дозами збільшити відповідно до концентрації креатиніну в сироватці для запобігання накопиченню препарату у крові та зведення до мінімуму ризику ототоксичності. Якщо з’являються ознаки ураження нирок (наприклад альбумінурія, мікрогематурія, лейкоцитурія), гідратацію потрібно збільшити та знизити дозування. Ці прояви зазвичай зникають після завершення лікування. Якщо з’являються ознаки ототоксичності (наприклад запаморочення, дзвін, шум у вухах або зниження слуху) або нефротоксичності (наприклад зниження кліренсу креатиніну, олігурія), застосування амікацину сульфату необхідно припинити або зменшити дозу. Однак, якщо виникають прояви азотемії або наростає олігурія, лікування слід зупинити.

Ототоксичність, спричинена аміноглікозидними антибіотиками, може розвинутися і після закінчення застосування препарату і зазвичай носить необоротний характер. Ризик розвитку ототоксичності підвищений у хворих із порушеною функцією нирок, а також при застосуванні високих доз або при тривалому лікуванні препаратом.

Пацієнти з мутацією мітохондріальної ДНК (зокрема, при заміщенні нуклеотиду 1555 A на G у гені 12S рРНК) мають підвищений ризик виникнення ототоксичності, навіть якщо рівень аміноглікозидів у сироватці крові під час лікування — в межах рекомендованого діапазону. Для таких пацієнтів потрібно розглянути альтернативні методи лікування.

Також перед призначенням лікарського засобу пацієнтам із мутаціями мітохондріальної ДНК в сімейному анамнезі або пацієнтам із глухотою, спричиненою аміноглікозидами, слід розглянути можливість застосування альтернативних методів лікування або проведення генетичного тестування.

У пацієнтів зі зневодненням організму ризик токсичності збільшується через підвищення концентрації препарату в сироватці крові.

Одночасне застосування амікацину сульфату та діуретиків швидкої дії, наприклад похідних етакринової кислоти, фуросеміду, маніту (особливо, якщо діуретик вводять внутрішньовенно), може призвести до розвитку необоротної глухоти.

Не можна призначати одночасно два аміноглікозиди або замінювати один препарат іншим, якщо перший аміноглікозид застосовувався протягом 7-10 днів. Повторний курс можна проводити не раніше ніж через 6 тижнів.

Препарат містить метабісульфіт натрію, що може спричинити реакції алергічного типу, у тому числі симптоми анафілаксії і різного ступеня тяжкості астматичні напади, особливо у хворих на бронхіальну астму.

При одночасному застосуванні з цефалоспоринами бажано вводити їх у різні місця (при внутрішньом'язовому введенні) з інтервалом не менше 1 години.

Застосування амікацину сульфату може змінити такі лабораторні показники: сироваткова аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, білірубін, лактатдегідрогеназа, алкалінфосфат, сечовий азот, креатинін, іони кальцію, магнію, калію, натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний у період вагітності та годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Досвід застосування препарату свідчить про те, що він не впливає на здатність керувати автомобілем або працювати з механізмами, але слід враховувати ймовірність таких побічних ефектів з боку центральної нервової системи, як сонливість, порушення нейром'язової передачі.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струминно або краплинно). Дозу та спосіб введення препарату визначають індивідуально для кожного хворого залежно від тяжкості захворювання, чутливості збудника, функції нирок і маси тіла хворого. Дорослим та дітям віком від 12 років призначають 10-15 мг/кг на добу. Добову дозу розподіляють на 2 введення. Максимальна добова доза для дорослих становить 1,5 г. Тривалість лікування при внутрішньовенному введенні – 3-7 днів, при внутрішньом'язовому введенні – 7-10 днів.

При неускладнених інфекціях органів сечостатевої системи (окрім інфекцій, спричинених синьогнійною паличкою) препарат вводять внутрішньом’язово по 250 мг 2 рази на добу протягом 5-7 днів.

При інфекціях, викликаних синьогнійною паличкою, і при інфекціях, що загрожують життю, препарат призначають у дозі 15 мг/кг на добу, розділивши на 3 введення.

Для новонароджених і недоношених дітей початкова навантажувальна доза становить 10 мг/кг на добу з подальшим введенням добової дози 15 мг/кг, розділеної на 2 введення, протягом 7-10 днів.

Хворим із порушенням функції нирок добову дозу слід зменшити або збільшити інтервал між введеннями, щоб уникнути кумуляції антибіотика. Необхідно коригувати схему дозування залежно від кліренсу креатиніну.

Кліренс креатиніну, мг/мл	Кількість введень	Доза, мг/кг
80	1 раз на 24 години	15
60-80	–//–	12
40-60	–//–	7,5
30-40	–//–	4
20-30	1 раз на 48 годин	7,5
10-20	–//–	4
Менше 10	–//–	3

Для приготування інфузійного розчину використовують ізотонічний розчин хлориду натрію, 5% розчин глюкози, розчин Рінгера. Концентрація розчину амікацину при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 5 мг/мл. Тривалість інфузії – 30-90 хвилин. Внутрішньовенну ін’єкцію слід проводити повільно, протягом 7 хвилин.

Діти. Препарат застосовують в педіатричній практиці.

Амікацину сульфат застосовують з обережністю для лікування недоношених і доношених немовлят, оскільки через недорозвинутість видільної системи виведення аміноглікозидів може подовжуватися, викликаючи явища токсичності.

Передозування.

Можлива поява ото- та нефротоксичної дії препарату та ознак нейром’язової блокади: шум у вухах, слухові розлади, шкірні висипання, головний біль, запаморочення, пропасниця, парестезії, зниження функції нирок (до ниркової недостатності), пригнічення або параліч дихання.

У разі необхідності препарат виводять з організму шляхом парентерального діалізу чи гемодіалізу. Знижують рівень препарату безперервною артеріовенозною гемофільтрацією. Також застосовують обмінну гемотрансфузію для виведення препарату з організму у новонароджених.

При перших ознаках блокади нейром’язової провідності необхідно припинити введення амікацину сульфату та негайно ввести внутрішньовенно розчин кальцію хлориду або підшкірно розчин прозерину та атропіну. За необхідності хворого переводять на кероване дихання.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея.

З боку органів слуху: частково оборотна або необоротна глухота, шум у вухах.

З боку центральної нервової системи: головний біль, сонливість, можливе зниження слуху, вестибулярні розлади, запаморочення, парестезії, тремор, судоми, енцефалопатія; у поодиноких випадках – порушення нейром’язової провідності, можливе виникнення нейром’язової блокади (м’язовий параліч, пригнічення дихання).

З боку системи кровотворення: анемія, лейкопенія, гранулоцитопенія, гематурія, тромбоцитопенія, еозинофілія.

З боку сечовидільної системи: нефротоксичність – порушення функції нирок (олігурія, альбумінурія, циліндрурія, гіперазотемія, протеїнурія, мікрогематурія, гематурія, підвищення рівня креатиніну); рідко – гострий некроз, інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність.

З боку серцево-судинної системи: васкуліт, артеріальна гіпотензія.

З боку ендокринної системи та метаболізму: гіпомагніємія.

З боку опорно-рухового апарату: артралгія.

Алергічні реакції: шкірні висипання, свербіж, пропасниця; у поодиноких випадках – набряк Квінке.

Інші: біль у місці введення, гіперемія, набряк, гіпертермія, гіпербілірубінемія, підвищення рівня трансаміназ крові.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. Розчин для ін’єкцій 50 мг/мл – по 2 мл в ампулах.

Розчин для ін’єкцій 250 мг/мл – по 2 мл або 4 мл в ампулах.

По 1 ампулі в пачці. По 5 ампул у блістері, по 1 або 2 блістери в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Приватне акціонерне товариство «Лекхім-Харків».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61115, Харківська обл., місто Харків, вулиця Северина Потоцького, будинок 36.