ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФЛЕКСЕЛІТ

(FLEXELITE)

Склад:

діюча речовина: амікацин;

1 мл розчину містить амікацину сульфату еквівалентно амікацину 250 мг;

допоміжні речовини: натрію метабісульфіт (Е 223), натрію цитрат, метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або жовтуватого кольору, прозорий розчин.

Фармакотерапевтична група.

Антибактеріальні засоби для системного застосування. Аміноглікозиди.

Код АТХ J01G B06.

Фармакологічні властивості*.*

Фармакодинаміка.

Амікацин — напівсинтетичний антибіотик групи аміноглікозидів широкого спектра дії. Проявляє бактерицидну дію. Активно проникаючи через мембрану бактерій, необоротно зв’язується з субодиницею 30S рибосом, що пригнічує синтез білка збудника.

Високоактивний відносно аеробних грамнегативних бактерій: *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Providencia stuartii*.

Активний також відносно деяких грампозитивних бактерій: *Staphylococcus spp.* (у т. ч. штамів, стійких до пеніциліну, метициліну, деяких цефалоспоринів), деяких штамів *Streptococcus spp.*

Неактивний відносно анаеробних бактерій.

Фармакокінетика.

Всмоктування.

Після внутрішньом'язового введення всмоктується швидко і повністю. Максимальна концентрація (C_{max}) у плазмі крові при внутрішньом'язовому введенні препарату у дозі 7,5 мг/кг — 21 мг/мл, після внутрішньовенної інфузії у дозі 7,5 мг/кг протягом 30 хв — 38 мкг/мл. Час досягнення C_{max} у плазмі крові після внутрішньом'язового введення — близько 1,5 години.

Розподіл.

Рівномірно розподіляється у позаклітинній речовині (вміст абсцесів, плевральний випіт, асцитична, перикардіальна, синовіальна, лімфатична і перитонеальна рідина); у високих концентраціях виявляється у сечі; у низьких — у жовчі, грудному молоці, водянистій волозі ока, бронхіальному секреті, мокротинні та спинномозковій рідині. Легко проникає у всі тканини організму, де накопичується внутрішньоклітинно. Високі концентрації виявляються в органах з інтенсивним кровопостачанням: легенях, печінці, міокарді, селезінці та особливо у кірковій речовині нирок; більш низькі концентрації — у м'язах, жировій тканині та кістках.

У дорослих пацієнтів у середніх терапевтичних дозах (у нормі) амікацин не проникає через гематоенцефалічний бар'єр. У немовлят досягаються більш високі концентрації у спинномозковій рідині, ніж у дорослих.

Амікацин проникає через плацентарний бар'єр — виявляється у крові плода та амніотичній рідині.

Об'єм розподілу у дорослих — 0,26 л/кг, у дітей — 0,2–0,4 л/кг, у немовлят віком менше тижня і з масою тіла менше 1,5 кг — до 0,68 л/кг, у віці менше тижня і з масою тіла більше 1,5 кг — до 0,58 л/кг, у хворих на муковісцидоз — 0,3–0,39 л/кг.

Середня терапевтична концентрація при внутрішньовенному або внутрішньом'язовому введенні зберігається протягом 10–12 годин.

Метаболізм.

Не метаболізується.

Виведення.

Період напіввиведення (T½) у термінальній (b) фазі у дорослих — 2–4 години, у немовлят — 5–8 годин, у дітей — 2,5–4 години. Кінцева величина T½ — понад 100 годин (вивільняється з внутрішньоклітинних депо).

Виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації (65–94 %) переважно у незміненому вигляді. Нирковий кліренс — 79–100 мл/хв.

Фармакокінетика в особливих клінічних випадках.

При порушенні функції нирок у дорослих T½ варіює залежно від ступеня порушення — до 100 годин, у хворих із муковісцидозом — 1–2 години. У хворих з опіками і гіпертермією T½ може бути коротший порівняно із середніми показниками внаслідок підвищеного кліренсу.

Виводиться при гемодіалізі (50 % за 4–6 годин) і перитонеальному діалізі (25 % за 48–72 години).

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

– Ниркова недостатність;

– неврит слухового нерва;

– підвищена чутливість до амікацину або до будь-якого іншого антибіотика аміноглікозидної групи та їхніх похідних;

– підвищена чутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу;

– міастенія гравіс;

– порушення функції вестибулярного апарату;

– азотемія (залишковий азот вище 150 мг %);

– попереднє лікування ото- або нефротоксичними препаратами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармацевтично несумісний з пеніцилінами, гепарином, цефалоспорином, капреоміцином, амфотерицином В, гідрохлоротіазидом, еритроміцином, нітрофурантоїном, вітамінами групи В і С, калію хлоридом.

Флекселіт проявляє синергізм при взаємодії з карбеніциліном, бензилпеніциліном, цефалоспоринами (у хворих із тяжкою хронічною нирковою недостатністю при одночасному застосуванні з β-лактатними антибіотиками можливе зниження ефективності аміноглікозидів).

Налідиксова кислота, поліміксин В, цисплатин і ванкоміцин збільшують ризик розвитку ото- і нефротоксичності.

При одночасному застосуванні з пеніциліном, цефалоспоринами, сульфаніламідами,

ванкоміцином, метоксифлураном, енфлураном, нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), рентгеноконтрастними засобами, циклоспорином, цисплатином, амфотерицином В, цефалотином, поліміксином та діуретиками (особливо фуросемідом) підвищується ризик розвитку нефротоксичної дії.

Індометацин, фенілбутазон та інші НПЗЗ, які порушують нирковий кровотік, можуть сповільнювати швидкість виведення Флекселіту. Якщо Флекселіт застосовувати одночасно з внутрішньовенним введенням індометацину недоношеним немовлятам, відбувається підвищення концентрації препарату у плазмі крові і виникає ризик розвитку токсичності.

Підсилює міорелаксуючу дію курареподібних препаратів.

Метоксифлуран, поліміксин для парентерального введення, капреоміцин та інші лікарські засоби, які блокують нервово-м'язову передачу (галогенізовані вуглеводні препарати, які застосовують для інгаляційної анестезії, опіоїдні аналгетики), переливання великого об'єму крові з цитратними консервантами — підвищують ризик зупинки дихання.

Парентеральне введення індометацину підвищує ризик розвитку токсичної дії аміноглікозидів (збільшення T½ і зниження кліренсу).

Амікацин зменшує ефективність лікарських засобів, які застосовуються при міастенії гравіс.

При одночасному застосуванні з ефіром етиловим і блокаторами нервово-м'язової передачі підвищується ризик пригнічення дихання.

Ризик розвитку ототоксичної дії зростає при одночасному застосуванні Флекселіту з фурасемідом та етакриновою кислотою.

Комбінації антибіотиків — амікацин цефтазидим та амікацин цефотаксим — проявляють найбільш адитивний та синергістичний ефект щодо *Pseudomonas aeruginosa*.

У разі застосування кількох антибіотиків Флекселіт не можна змішувати в одному шприці або флаконі з іншими антибактеріальними агентами.

Особливості застосування.

Не застосовувати Флекселіт хворим із підвищеною чутливістю до інших аміноглікозидів через небезпеку перехресної алергії. У зв'язку з потенційною ототоксичністю і нефротоксичністю аміноглікозидів хворі мають знаходитися під особливим наглядом лікаря.

З обережністю слід застосовувати лікарський засіб при паркінсонізмі, ботулізмі (аміноглікозиди можуть спричиняти порушення нервово-м'язової передачі, що призводить до подальшого ослаблення кістякової мускулатури), дегідратації, немовлятам (особливо недоношеним), хворим літнього віку, пацієнтам, які мають порушення нервово-м'язової провідності, у зв'язку з можливістю виникнення курареподібного ефекту.

У період лікування необхідно не рідше 1 разу на тиждень контролювати функцію нирок, слухового нерва і вестибулярного апарату.

Імовірність розвитку нефротоксичності вища у хворих із порушенням функції нирок, а також при застосуванні препарату у високих дозах або протягом тривалого часу (цій категорії

пацієнтів потрібен щоденний контроль функції нирок).

При незадовільних аудіометричних тестах дозу препарату слід зменшити або припинити лікування.

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.

Пацієнтам з інфекційно-запальними захворюваннями сечовидільних шляхів рекомендується вживати багато рідини.

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 порушенням функції нирок ризик розвитку ототоксичних ускладнень значно вищий. До початку лікування необхідно провести корекцію водно-електролітного балансу у пацієнта. У період лікування амікацину сульфатом потрібно вживати достатню кількість рідини, часто визначати концентрацію креатиніну у плазмі крові та при необхідності коригувати схему дозування.

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 знаходиться в межах рекомендованого діапазону. Для таких пацієнтів слід розглянути альтернативні методи лікування.

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

Пацієнтам літнього віку треба зменшувати дозу Флекселіту у зв’язку зі зниженням функціональної активності нирок і можливим зниженням маси тіла. Слід регулярно оцінювати функціональну активність нирок. Потрібен 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.

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

Для пацієнтів з порушенням функції нирок добову дозу потрібно знизити та/або збільшити інтервал між дозами відповідно до концентрації креатиніну у сироватці крові, щоб запобігти накопиченню препарату у крові та звести до мінімуму ризик ототоксичності. Якщо з’являються ознаки подразнення нирок (наприклад, альбумінурія, мікрогематурія, лейкоцитурія), гідратацію потрібно збільшити, а дозу знизити. Ці прояви зазвичай зникають після завершення лікування. Якщо з’являються ознаки ототоксичності (наприклад, запаморочення, дзвін, шум у вухах, зниження слуху) або нефротоксичності (наприклад, зниження кліренсу креатиніну,

олігурія), слід припинити застосування Флекселіту або зменшити дозу. Якщо виникають прояви азотемії або наростає олігурія, лікування має бути зупинено.

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

Не можна призначати одночасно два аміноглікозиди або замінювати один препарат іншим, якщо перший аміноглікозид застосовували протягом 7–10 днів. Повторний курс можна проводити не раніше ніж за 4–6 тижнів.

При відсутності позитивної клінічної динаміки варто пам’ятати про можливість розвитку резистентних мікроорганізмів. У подібних випадках необхідно відмінити лікування і розпочати відповідну терапію.

Повідомляли про нейром’язову блокаду і параліч дихання після парентерального введення, місцевої інстиляції (при ортопедичному та абдомінальному зрошенні або при місцевому лікування емпіеми) і після перорального застосування аміноглікозидів.

Можливість виникнення паралічу дихання слід враховувати, коли застосовуються аміноглікозиди будь-яким шляхом, особливо пацієнтам, які отримують анестетики, лікарські засоби, що блокують нейром’язову провідність, такі як тубокурарин, сукцинілхолін, декаметоній, атракурій, рокуроній, векуроній, або пацієнтам, яким проводять масивне переливання цитрат-антикоагулянтної крові. Якщо виникає нейром’язова блокада, солі кальцію можуть спровокувати респіраторний параліч — може потребуватися механічна респіраторна допомога.

Нейром’язова блокада і м’язовий параліч були продемонстровані на лабораторних тваринах, які отримували великі дози амікацину.

Флекселіт не можна застосовувати пацієнтам з міастенією гравіс (див. розділ «Протипоказання»).

Аміноглікозиди слід з обережністю застосовувати пацієнтам із м’язовими розладами, такими як паркінсонізм, оскільки ці лікарські засоби можуть посилювати м’язову слабкість через їх потенційний курареподібний вплив на нейром’язову провідність.

Лікарський засіб містить метабісульфіт натрію, а також метилпарабен (Е218) та пропілпарабен (Е216), що може спричинити реакції алергічного типу (можливо уповільнені), 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 у період вагітності або годування груддю.

У зв’язку з тим що амікацин проникає крізь плаценту та може чинити нефротоксичну дію на плід, лікарський засіб протипоказаний для застосування у період вагітності.

Під час застосування препарату годування груддю треба припинити, оскільки амікацин у низьких концентраціях проникає у грудне молоко та може впливати на мікрофлору кишечнику дитини, яка знаходиться на грудному годуванні.

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

Досвід застосування амікацину 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.

Застосовувати Флекселіт внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Звичайні дози для дітей віком від 12 років і дорослих — по 5 мг / кг маси тіла кожні 8 годин або по 7,5 мг / кг маси тіла кожні 12 годин. Максимальна доза для дорослих — 15 мг / кг маси тіла на добу.

У тяжких випадках та при інфекціях, спричинених *Pseudomonas*, добову дозу розподіляти на 3 введення. Максимальна добова доза — 1,5 г. Максимальна курсова доза не повинна перевищувати 15 г. Тривалість лікування зазвичай становить 3–7 днів при внутрішньовенному введенні та 7–10 днів — при внутрішньом'язовому.

Недоношеним новонародженим призначати у початковій дозі 10 мг / кг маси тіла, а потім кожні 18–24 години по 7,5 мг / кг маси тіла протягом 7–10 днів. Доношеним новонародженим і дітям віком до 12 років спочатку призначати 10 мг / кг маси тіла, потім — 7,5 мг / кг маси тіла кожні 12 годин протягом 7–10 днів.

При лікуванні хворих із порушеною функцією нирок добову дозу потрібно зменшити та/або збільшити інтервали між введеннями. Дозу зменшувати залежно від вмісту креатиніну у плазмі крові та маси тіла пацієнта. Інтервал між введеннями антибіотика розрахувати шляхом множення значення рівня креатиніну у плазмі крові на 9; наприклад, якщо рівень креатиніну 2 мг, препарат застосовувати через кожні 18 годин.

Вводити Флекселіт шляхом внутрішньовенної інфузії дорослим і дітям потрібно, використовуючи об'єм рідини, достатній для краплинного вливання протягом 60–90 хвилин (зі швидкістю 50 крапель за 1 хв), а новонародженим — протягом 1–2 годин. Концентрація розчину Флекселіту при внутрішньовенному введенні не повинна перевищувати 5 мг/мл. Внутрішньовенну ін'єкцію Флекселіту потрібно здійснювати дуже повільно (протягом 2–7 хв). Розчин для парентерального введення готувати безпосередньо перед введенням та використовувати одразу після приготування.

Для внутрішньовенного введення можна застосовувати такі розчинники: 0,9 % розчин натрію хлориду, 5 % розчин глюкози, лактатний розчин Рінгера для ін'єкцій, що містить глюкозу (5 %).

Діти.

Лікарський засіб застосовують у педіатричній практиці.

Флекселіт застосовувати з обережністю для лікування недоношених і доношених немовлят, оскільки через недорозвинення видільної системи виведення аміноглікозидів може подовжуватись, спричиняючи явища токсичності.

Передозування.

Можлива поява ото- та нефротоксичної дії препарату та ознак нейром'язової блокади: шум у вухах, слухові розлади, шкірні висипи, головний біль, запаморочення, гарячка, парестезії, зниження функції нирок (до ниркової недостатності), пригнічення або параліч дихання, токсичні реакції (атаксія, розлади сечовипускання, спрага, зниження апетиту, нудота, блювання).

Лікування: 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.

Інфекції та інвазії: суперінфекція або колонізація резистентними бактеріями чи дріжджовими грибами.

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, включаючи анафілактичний шок, анафілактоїдні реакції, реакції гіперчутливості.

З боку травного тракту: нудота, блювання, порушення функції печінки (підвищення активності печінкових трансаміназ, гіпербілірубінемія).

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

З боку органів зору: сліпота, інфаркт сітківки.

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

З боку нервової системи: головний біль, сонливість, нейротоксична дія (посмикування м'язів, відчуття оніміння, поколювання, епілептичні напади), 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 органів чуття: ототоксичність (туговухість, зниження слуху, шум у вухах, вестибулярні лабіринтні порушення, частково оборотна або необоротна глухота), токсична дія на вестибулярний апарат (дискоординація рухів, запаморочення, нудота, блювання).

З боку сечовидільної системи: нефротоксичність — порушення функції нирок (олігурія, протеїнурія, мікрогематурія, альбумінурія, циліндрурія, гіперазотемія, гематурія, підвищення рівня креатиніну); рідко — гострий некроз, інтерстиціальний нефрит, гостра ниркова недостатність, токсична нефропатія, азотемія, змінені еритроцити у сечі, наявність лейкоцитів у сечі.

З боку ендокринної системи та метаболізму: гіпомагніємія.

З боку кістково-м’язової системи: артралгія, м’язові судоми.

З боку дихальної системи: апное, бронхоспазм.

З боку шкіри та підшкірної тканини: шкірні висипи, свербіж, кропив’янка, гіперемія шкіри, гарячка, набряк Квінке.

Інші: реакції у місці введення ін’єкції, біль у місці введення, парестезії, тремор, гіперемія, набряк, гіпертермія, гіпербілірубінемія, підвищення рівня трансаміназ крові.

Натрію метабісульфіт, який входить до складу лікарського засобу, може зумовлювати розвиток тяжких реакцій гіперчутливості та бронхоспазми.

Амікацин не призначений для інтравітреального застосування. Повідомляли про сліпоту та інфаркт сітківки після інтравітреального введення (ін’єкції в око) амікацину.

Усі аміноглікозиди можуть спричинити ототоксичність, ниркову токсичність і нейром’язову блокаду. Ці токсичні явища зустрічаються частіше у пацієнтів з нирковою недостатністю, у пацієнтів, які отримують інші ототоксичні або нефротоксичні лікарські засоби, та у пацієнтів, які отримують лікування більш тривалий період та/або більш високими дозами, ніж рекомендується.

Зміни функції нирок зазвичай оборотні при припиненні прийому препарату.

Токсичний вплив на восьмий черепний нерв може призвести до втрати слуху, втрати рівноваги. Амікацин у першу чергу впливає на слухову функцію. Кохлеарне пошкодження передбачає високочастотну необоротну глухоту і часто спостерігається до того, як стає можливим клінічно визначити порушення слуху. Повідомляли про інфаркт жовтої плями, що іноді призводило до необоротної втрати зору після внутрішньовенного введення (ін’єкції в око) амікацину.

При дотриманні рекомендованих запобіжних заходів та дозування частота виникнення токсичних реакцій, таких як шум у вухах, запаморочення і часткова оборотна глухота, шкірні висипання, лікарська гарячка, головний біль, парестезія, нудота і блювання, є низькою.

Про реакції з боку сечовидільної системи (порушення функції нирок таких як альбумінурія, циліндрурія, азотемія та олігурія) повідомляли дуже рідко.

Звітність про побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Несумісність.

Розчин амікацину сульфату не слід безпосередньо змішувати з іншими аміноглікозидами, з пеніцилінами, гепарином, цефалоспоринами, капреоміцином, амфотерицином В, тіопенталом, гідрохлоротіазидом, еритроміцином, нітрофурантоїном, вітамінами групи В та С, калію хлоридом. При необхідності два препарати вводити окремо, послідовно.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в захищеному від світла місці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 1 мл (250 мг), 2 мл (500 мг), 4 мл (1000 мг) в ампулах, по 1 ампулі у блістері у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

БРОС ЛТД / BROS LTD

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Вул. Авгіс і Галініс 15, Неа Кіфісія (Аттика) 14564, Греція /

Augis & Galinis 15, Nea Kifisia (Attiki) 14564, Greece.