

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMIKACIN MEDOCHEMIE 250 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje amikacinum 250 mg (jako amikacini disulfas).

Jedna ampulka (2 ml) obsahuje amikacinum 500 mg (jako amikacini disulfas).

Pomocná látka se známým účinkem: disiřičitan sodný.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý bezbarvý až slabě žlutý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

AMIKACIN MEDOCHEMIE je indikován k léčbě závažných infekcí u dospělých, dospívajících a dětí (včetně novorozenců), když jsou jiná antimikrobiální agens neúčinná (viz bod 5.1):

- nozokomiálních infekcí dolních cest dýchacích, které se objeví během hospitalizace, včetně nozokomiální a ventilátorové pneumonie
- komplikovaných a rekurentních infekcí močových cest včetně pyelonefritidy
- komplikovaných intraabdominálních infekcí, včetně peritonitidy
- akutních bakteriálních infekcí kůže a měkkých tkání, včetně infekcí popálenin
- bakteriální endokarditidy (pouze v kombinaci s jinými antibiotiky)

Přípravek AMIKACIN MEDOCHEMIE lze také použít k léčbě pacientů s bakteriemií, která se objeví v souvislosti nebo při podezření na tuto souvislost s jakoukoli infekcí, která je uvedena výše.

Je nutné věnovat pozornost oficiálním doporučením pro správné používání antibakteriálních léků.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

AMIKACIN MEDOCHEMIE se obvykle podává v kombinaci s ostatními vhodnými antibiotiky, aby bylo pokryto bakteriální spektrum u konkrétní infekce.

Dávkování a použití amikacinu závisí na typu infekce a stavu pacienta. Je nutno vzít v úvahu lokální terapeutická doporučení.

Pacienti s normální funkcí ledvin

Dospělí a dospívající od 12 let (s tělesnou hmotností nad 33 kg)

U dospělých a dospívajících s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min) je doporučená dávka i.m. nebo i.v. 15 mg/kg/den, která může být podána jako jednorázová dávka nebo rozdělená do

2 dílčích dávek podaných ve stejných časových intervalech, např. 7,5 mg/kg těl. hm. každých 12 hodin, Celková denní dávka nemá překročit 1,5 g. U pacientů s endokarditidou a febrilní neutropenií má být dávka rozdělena do 2 dílčích dávek, protože nejsou dostatečné údaje potvrzující dávkování jednou denně.

Kojenci, batolata a děti (4 týdny–11 let)

Dětem s normální funkcí ledvin se doporučuje dávka i.m. nebo i.v. 15–20 mg/kg/den, která může být podána jednorázově nebo 7,5 mg/kg každých 12 hodin. U pacientů s endokarditidou a febrilní neutropenií má být dávka rozdělena do 2 dílčích dávek, protože nejsou dostatečné údaje potvrzující dávkování jednou denně.

Novorozenci (0–27 dní)

Novorozenci dostanou úvodní dávku ve výši 10 mg/kg a pak 7,5 mg/kg každých 12 hodin (viz body 4.4 a 5.2).

Nedonošení novorozenci

U nedonošených dětí je doporučena dávka 7,5 mg/kg každých 12 hodin (viz body 4.4 a 5.2).

Maximální denní dávka

Denní dávka amikacinu závisí na tělesné hmotnosti, proto se má určovat maximální denní dávka dle tělesné hmotnosti, neexistuje-li jiný důvod.

U život ohrožujících infekcí a/nebo infekcí způsobených pseudomonádami, acinetobakterem a enterobakteriemi může být dávka zvýšena na 1,5 g/den, ovšem nemá být podávána déle než 10 dní a pouze pod neustálým sledováním. Maximální celková dávka pro dospělé 15 g nemá být překročena; do tohoto výpočtu musí být zahrnuta i léčba jiným aminoglykosidem podaná dříve.

U pacientů s febrilní neutropenií a selháním ledvin se nedoporučuje dávkování jednu denně z důvodu požadavku na úpravu dávky.

Délka léčby

Celkové trvání léčby je v závislosti na závažnosti infekce na 7–10 dnů. Při závažných a komplikovaných infekcích, kdy léčba amikacinem přesáhne 10 dnů, je nutné znovu zvážit vhodnost podávání amikacinu a v případě pokračování léčby monitorovat hladiny amikacinu v séru stejně jako renální a audiovestibulární funkce.

U pacientů s infekcemi způsobenými citlivými mikroorganismy dochází při doporučeném dávkování k odpovědi na léčbu během 24–48 hodin. Nedojde-li ke zlepšení klinického stavu ani po 3–5 dnech, má být podávání přípravku přerušeno a zvážena jiná možnost terapie.

Monitorování hladin léčiva

Vyhodnocení funkce ledvin má být provedeno na začátku léčby a má být během léčby v pravidelných intervalech přehodnocováno.

Monitorování plazmatických koncentrací amikacinu se důrazně doporučuje u všech pacientů, zejména u starších pacientů, novorozenců, obézních pacientů a pacientů s poruchou funkce ledvin nebo s cystickou fibrózou.

Koncentrace amikacinu v séru má být monitorována druhý nebo třetí den po zahájení léčby a poté dvakrát týdně a po změně dávky (viz bod 4.4). Vzorky krve se odeberou na konci dávkovacího intervalu (nejnižší hladina) a 30–90 minut po ukončení infuze (vrcholová hladina). V případě opakovaných denních dávek nemají maximální hladiny překročit 30–35 µg/ml. Minimální hladina má být menší než 10 µg/ml. Pro režimy dávkování jednou denně mají být konzultovány místní pokyny pro monitorování koncentrace v séru.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U všech pacientů dostávajících amikacin má být sledována funkce ledvin, povinně musí být sledovány funkce ledvin u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Poznámka: U pacientů s poruchou renální funkce (clearance kreatininu <50 ml/min) se nedoporučuje podávat celková denní doporučená dávka v jediné denní dávce.

Při poruše funkce ledvin s rychlostí glomerulární filtrace nižší než 70 ml/min se doporučuje snížení dávky nebo prodloužení intervalů podávání, protože lze očekávat akumulaci amikacinu.

Normální dávky s delšími intervaly mezi jednotlivými dávkami

U pacientů s poruchou funkce ledvin je úvodní dávka amikacinu 7,5 mg/kg těl. hm. Interval dávkování pro jednotlivé pacienty se vypočítá jako 9násobek hladiny kreatininu v séru. Pokud je například koncentrace kreatininu 2 mg/100 ml, pak doporučenou individuální dávku (7,5 mg/kg) je třeba podat každých $2 \times 9 = 18$ hodin.

Snížené dávky s fixními intervaly

U pacientů s chronickým selháním ledvin a známou clearance kreatininu lze vypočítat udržovací dávku pro podání každých 12 h následovně:

$Cl_{cr} \text{ pacienta} \times 7,5 \text{ mg amikacinu/kg tělesné hmotnosti}$

normální hodnota Cl_{cr}

Cl_{cr} = clearance kreatininu v ml/min

Jako vodičko lze použít hodnoty uvedené v následující tabulce:

Clearance kreatininu (ml/min)	Denní dávka amikacinu (mg/kg těl. hm./den)	Dávka amikacinu po 12 hodinách u pacienta s těl. hm. 70 kg (mg)
70–80	7,6–8	266–280
60–69	6,4–7,6	224–266
50–59	5,4–6,4	186–224
40–49	4,2–5,4	147–186
30–39	3,2–4,2	112–147
20–29	2,1–3,1	77–112
15–19	1,6–2,0	56–77

Pacientům na hemodialýze a peritoneální dialýze je podána poloviční dávka ke konci dialyzační procedury.

Starší pacienti

U starších pacientů může být poškozena funkce ledvin.

Amikacin je vylučován ledvinami. Funkce ledvin má být posuzována vždy, kdy je to možné, a případně má být upravena dávka.

Obézní pacienti

Amikacin proniká špatně do tukové tkáně. K určení adekvátní dávky v mg/kg lze použít stanovení ideální tělesné hmotnosti pacienta, ke které se připočte 40 % nadváhy. Úprava dávky má být provedena v závislosti na sledování plazmatických hladin. Maximální denní dávka 1,5 g/den nesmí být překročena. Délka trvání léčby má být 7–10 dní.

Pacienti s ascitem

Aby bylo dosaženo odpovídající koncentrace v séru s ohledem na relativně větší distribuci v kompartmentu extracelulární tekutiny, musí být podány vyšší dávky.

Způsob podání

AMIKACIN MEDOCHEMIE se podává intramuskulárně nebo intravenózně

Intramuskulární podání

Pro intramuskulární podání se AMIKACIN MEDOCHEMIE neředí.

Intravenózní podání

Dospělým i pediatrickým pacientům může být AMIKACIN MEDOCHEMIE podán po naředění pomalou infuzí po dobu 30–60 minut.

Zvláštní doporučení pro intravenózní podání u pediatrických pacientů

U pediatrických pacientů bude množství použitých rozpouštědel záviset na množství amikacinu, které pacient toleruje. Roztok má být normálně podán infuzí po dobu 30–60 min. Kojenci mají dostávat infuzi 1–2 hodiny.

AMIKACIN MEDOCHEMIE se nesmí mísit s jinými léky, ale má se podávat odděleně podle doporučeného dávkování a cesty podání, viz bod 6.2.

Pokyny k ředění viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypersenzitivita na ostatní aminoglykosidy.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je nutné dbát u pacientů s poruchou funkce ledvin, s poruchou sluchového nebo vestibulárního ústrojí, u pacientů s neuromuskulárními poruchami a u pacientů léčených jinými aminoglykosidy bezprostředně před použitím amikacinu.

Neurotoxicita/ototoxicita

U pacientů léčených aminoglykosidy se může objevit neurotoxicita, která se projevuje jako vestibulární a/nebo bilaterální sluchová ototoxicita. Riziko ototoxicity vyvolané aminoglykosidy je vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo u pacientů, jejichž léčba je prodloužena nad dobu 5–7 dnů léčby, a to i u zdravých pacientů. Obvykle se nejčastěji objevuje vysokofrekvenční hluchota, kterou lze detekovat pouze audiometrickým vyšetřením. Může se objevit vertigo a ztráta rovnováhy a může to být důkazem vestibulárního poškození.

Jiné projevy neurotoxicity mohou zahrnovat ztrátu citlivosti, mravenčení kůže, svalové záškuby a křeče. Pacienti, u kterých se vyskytne kochleární nebo vestibulární poškození, nemusí mít během léčby symptomy, které by je varovaly před rozvojem toxického účinku na vestibulokochleární nerv, a po vysazení léčivého přípravku se může objevit úplná nebo částečná ireverzibilní bilaterální hluchota nebo vertigo. Ototoxicita vyvolaná aminoglykosidy je obvykle ireverzibilní.

Použití amikacinu má být důkladně zváženo u pacientů s anamnézou alergie na aminoglykosidy nebo u pacientů, kteří mohou mít subklinické poškození ledvin nebo vestibulokochleárního nervu vyvolané předchozím podáním nefrotoxických a/nebo ototoxických látek, protože toxicita může být aditivní.

U těchto pacientů má být amikacin podáván pouze tehdy, jestliže podle názoru lékaře převáží terapeutické výhody nad potenciálními riziky.

U pacientů s mutacemi mitochondriální DNA (zejména substitucí nukleotidů 1555 A za G v genu 12S rRNA) existuje zvýšené riziko ototoxicity, a to i v případě, že se hladiny aminoglykosidů v séru během léčby pohybují v doporučeném rozmezí. U těchto pacientů je třeba zvážit alternativní možnosti léčby.

U pacientů s rodinnou anamnézou příslušných mutací nebo hluchoty vyvolané aminoglykosidy je třeba před podáním zvážit alternativní léčbu nebo provedení genetických testů.

Renální toxicita

Aminoglykosidy jsou potenciálně nefrotoxické. Renální toxicita je nezávislá na odebrané plazmatické maximální koncentraci (C_{max}).

Toxické účinky aminoglykosidů, včetně amikacinu, jsou častější u pacientů s poškozením ledvin, pokud jsou podávány dávky vyšší než doporučené dávky a pokud je překročeno doporučená délka trvání léčby. Bezpečnost léčby po dobu delší než 14 dnů nebyla stanovena. Mezi další faktory, které zvyšují riziko toxicity aminoglykosidů, patří pokročilý věk a dehydratace. Denní dávky mají být sníženy a/nebo interval mezi dávkami má být prodloužen v případě příznaků renální dysfunkce, jako jsou: cylindrurie, přítomnost leukocytů nebo erytrocytů, albuminurie, snížení clearance kreatininu, hypodenzita, hyperazotemie, zvýšení hladiny kreatininu v séru a oligurie. Léčba musí být přerušena, pokud se zvyšuje azotemie nebo pokud se objem moči postupně snižuje.

Starší pacienti mohou mít sníženou funkci ledvin, což nemusí být patrné při rutinních screeningových testech, jako je vyšetření hladin močoviny nebo sérového kreatininu. Užitečnější může být stanovení clearance kreatininu. Sledování renálních funkcí u starších pacientů během léčby aminoglykosidy je zvláště důležité.

Během léčby musí být pacient dobře hydratován a funkce ledvin má být stanovena na počátku léčby, zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin. Během léčby je třeba také pozorně sledovat funkce ledvin.

Doporučuje se provádět opakovaně audiometrické vyšetření, zejména u pacientů s vysokým rizikem. Kdykoliv je to možné, doporučuje se monitorovat sérové koncentrace amikacinu 2x týdně, aby se zabránilo vysokým koncentracím, které jsou potenciálně toxické (viz bod 4.2). Příznaky ototoxicity (závratě, vertigo, tinitus a ztráta sluchu) nebo nefrotoxicity vyžaduje ukončení léčby nebo úpravu dávky.

Inaktivace aminoglykosidu je klinicky významná pouze u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Inaktivace může pokračovat ve vzorcích tělních tekutin odebraných pro stanovení, což má za následek nepřesné odečty hladiny aminoglykosidů. S takovými vzorky má být zacházeno správně (neprodleně mají být zmrazeny nebo ošetřeny beta-laktamázou).

Neuromuskulární toxicita

Neuromuskulární blokáda a respirační paralýza byly hlášeny po parenterální injekci, lokální instilaci (při ortopedické a břišní irigaci nebo při lokální léčbě empyému) a po perorálním podání aminoglykosidů. Pokud se aminoglykosidy podávají jakoukoli cestou, je třeba zvážit možnost respirační paralýzy, zejména u pacientů, kteří dostávají anestetika nebo neuromuskulární blokátory (viz bod 4.5). Pokud dojde k neuromuskulární bloádě, mohou vápenaté soli zvrátit respirační paralýzu, ale může být nutná mechanická respirační podpora. U laboratorních zvířat byla při vysokých dávkách amikacinu prokázána neuromuskulární blokáda a muskulární paralýza.

Podávání aminoglykosidů pacientům s neuromuskulárním onemocněním, jako je myasthenia gravis nebo parkinsonismus, vyžaduje mimořádnou opatrnost, protože aminoglykosidy působí na neuromuskulární spojení podobně jako kurare a mohou tak zhoršovat svalovou slabost.

Aminoglykosidy aplikované lokálně jako součást chirurgického výkonu jsou rychle a téměř zcela absorbovány (s výjimkou močového měchýře). Ve spojitosti s irigací chirurgického pole s použitím aminoglykosidových přípravků (bez ohledu na rozsah) byly hlášeny vývoj ireverzibilní hluchoty, selhání ledvin a úmrtí v důsledku neuromuskulární blokády.

Pediatrická populace

Aminoglykosidy mají být používány s opatrností u předčasně narozených a novorozenců, a to z důvodu nezralosti ledvin těchto pacientů a následného prodloužení sérového poločasu těchto léků.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje disiričitan sodný, který vzácně může způsobovat těžké alergické reakce a bronchospasmus.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Výsledkem kombinace s beta-laktamovými antibiotiky je synergický antibakteriální účinek.

Současné nebo následné podávání a systémové nebo topické podávání jiných neurotoxických, ototoxických nebo nefrotoxických látek má být omezeno s ohledem na možnost aditivních účinků. Amikacinová toxicita může být zvýšena těmito neuro-, oto- a/nebo nefrotoxickými látkami:

- Jiné aminoglykosidy
- Jiná protiinfekční chemoterapeutika, např. bacitracin, amfotericin B, cefalosporiny, vankomycin, kanamycin, paromomycin, polymyxin B, kolistin.
- Existuje zvýšené riziko nefrotoxicity a případně i ototoxicity při podání aminoglykosidů s platinovými cytostatiky: karboplatina (ve vysokých dávkách), cisplatina, oxaliplatina (zejména v případech již preexistující renální insuficience).
- Imunosupresiva: cyklosporin, takrolimus
- Rychle působící diuretika, např. furosemid nebo kyselina etakrynová (funkční renální insuficience v důsledku dehydratace, potencionální vnitřní ototoxicita). Výsledkem může být ireverzibilní hluchota.

Je-li amikacin kombinován s potencionálně nefro- nebo ototoxickou látkou, musí být sluch a renální funkce velmi pečlivě sledovány. V případě současného použití rychle účinkujících diuretik, musí být monitorován stav hydratace pacienta.

Amikacin/anestezie methoxyfluranem

Aminoglykosidy mohou zvýšit poškození ledvin způsobené methoxyfluranem. Při současném používání je možný vznik závažných neuropatií.

Amikacin/myorelaxancia a jiné látky

Při současné léčbě amikacinem a myorelaxancií (např. tubokurarin), látkami s kurarizačním účinkem, botulotoxinem, polymyxinovými antibiotiky, prokainamidem, velkým množstvím krve s citrátem, nebo inhalačními anestetiky (např. halothanem), je třeba očekávat, že neuromuskulární blokáda vyvolaná těmito léky bude zvýšena. V případě chirurgického výkonu má být anesteziolog informován, že je podáván tento léčivý přípravek. Injekce vápenatých solí může zvrátit neuromuskulární blokádu vyvolanou aminoglykosidy (viz bod 4.9).

Přípravky obsahující beta-laktamová antibiotika

Jestliže je *in vivo* souběžně s amikacinem podáván separátními cestami podání přípravků penicilinového typu, může dojít ke snížení sérové aktivity.

Bisfosfonáty

Při podávání aminoglykosidů s bisfosfonáty existuje zvýšené riziko hypokalcemie.

Thiamin

Současné podávání thiaminu (vitamin B₁) může být zničen reaktivním disiřičitanem sodným obsaženým v přípravku AMIKACIN MEDOCHEMIE jako pomocná látka (viz bod 6.1).

Indomethacin

U novorozenců může indomethacin zvýšit plazmatické koncentrace amikacinu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání aminoglykosidů těhotným ženám jsou omezené. Aminoglykosidy mohou vyvolat poškození plodu. Aminoglykosidy prostupují placentou a byly hlášeny případy úplné, ireverzibilní, bilaterální kongenitální hluchoty u dětí, jejichž matky dostávaly během těhotenství streptomycin. Ačkoliv nežádoucí účinky na plod nebo novorozence nebyly hlášeny u žen léčených jinými

aminoglykosidy, možnost poškození existuje. Používá-li se amikacin v těhotenství nebo dojde-li během léčby k otěhotnění, pacientka má být informována o možném riziku pro plod.

Přípravek AMIKACIN MEDOCHEMIE nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav pacientky nevyžaduje léčbu amikacinem. Je-li léčba považována za nezbytnou, pak se může provádět pouze pod lékařským dozorem (viz bod 4.4).

Kojení

Není známo, zda se amikacin/jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Je nutné rozhodnout, po zvážení přínosu kojení pro dítě a prospěchu léčby u matky, zda se přeruší kojení nebo přeruší/nenasadí podávání přípravku AMIKACIN MEDOCHEMIE.

Amikacin má být podáván kojícím ženám nebo novorozencům pouze je-li to nezbytně nutné a pod lékařským dohledem (viz bod 4.4).

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity u myši a potkanů nebyly zaznamenány účinky na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Klinické studie hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny.

V případě podávání ambulantním pacientům se doporučuje při řízení a obsluhování strojů zvýšená pozornost kvůli možným nežádoucím účinkům, jako jsou např. poruchy rovnováhy.

4.8 Nežádoucí účinky

Za určitých podmínek amikacin vykazuje ototoxické a/nebo nefrotoxické účinky. Porucha funkce ledvin je u pacientů léčených amikacinem méně častá a je obvykle reverzibilní po vysazení léčivého přípravku.

Důležité poznámky k terapii:

Poruše funkce ledvin a poruše sluchu v důsledku neurologických účinků lze z velké části zabránit dodržováním preventivních opatření. Je třeba kontrolovat stav ledvin, jakož i stav sluch a rovnovážné ústrojí před, během a po léčbě, udržovat adekvátní hydrataci a tvorbu moči, monitorovat koncentraci léku v séru pro pacienty se zvláštním rizikem a odpovídajícím způsobem upravit dávkování (viz bod 4.2).

Nežádoucí účinky, u kterých přinejmenším existuje možnost spojitosti s léčbou, jsou uvedeny níže podle tělesných orgánů a absolutní frekvence. Ke klasifikaci výskytu nežádoucích účinků se používá následující terminologie:

Velmi časté ($\geq 1/10$ pacientů)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$ pacientů)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$ pacientů)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$ pacientů)

Velmi vzácné ($< 1/10000$ pacientů)

Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Vzácné	Superinfekce nebo kolonizace (rezistentními bakteriemi nebo kvasinkami)
Poruchy krve a lymfatického systému	Vzácné	Anémie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, eozinofilie
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivní reakce ³

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
	Velmi vzácné	Anafylaktický šok
	Není známo	Zkřížená reakce mezi aminoglykosidy
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypomagnesemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě ¹ , vertigo ¹
	Vzácné	Bolest hlavy, migréna, parestezie, tremor
Poruchy oka	Méně časté	Nystagmus ¹
	Vzácné	Slepota ⁵ , infarkt sítnice ⁵
Poruchy ucha a labyrintu	Méně časté	Tinitus ¹ , tlak v uších ¹ , porucha sluchu ¹
	Velmi vzácné	Hluchota ¹
Cévní poruchy	Vzácné	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Vzácné	Respirační deprese ⁴
	Velmi vzácné	Respirační paralýza ⁴
	Není známo	Apnoe, bronchospasmus
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Nauzea ¹
	Vzácné	Zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Vzácné	Kožní vyrážka, exantém, pruritus, kopřivka (hypersenzitivní reakce) ³
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Vzácné	Artralgie
	Velmi vzácné	Neuromuskulární blokáda
Poruchy ledvin a močových cest	Méně časté	Poškození renálních tubulů ² , poškození ledvin ²
	Velmi vzácné	Toxická nefropatie, akutní renální selhání
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Vzácné	Horečka související s léčivem ³
Vyšetření	Vzácné	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy (mírné a přechodné)

Další informace o jednotlivých nežádoucích účincích:

¹ Tyto účinky byly patrný zejména, když došlo k překročení doporučené denní dávky, u léčby trvající více než 10 dní, nebo pokud u pacientů s poruchou funkce ledvin nedošlo k adekvátní redukci dávky. Počáteční příznaky vestibulárních poruch jsou závratě, nauzea a zvracení. Klinické vyšetření často

odhaluje nystagmus. Vestibulární poruchy jsou v téměř každém případě reverzibilní. První příznaky kochleární dysfunkce často zahrnují ztrátu percepce vysokých tónů ($\geq 4\,000$ Hertz), která předchází ztrátě sluchu a je zjištěno pouze audiometrií.

² Mezi další méně časté nežádoucí účinky patří poškození renálních tubulů s poškozením ledvin. Mechanismus poškození ledvin zahrnuje akumulaci v lysozomech, inhibici fosfolipázy a nekrózu tubulárních buněk po opakovaném podání amikacinu. Dávkování jednou denně může snížit riziko nefrotoxicity. Poškození ledvin je reverzibilní v různé míře, ale zhoršuje riziko kumulačního procesu, který může způsobit nebo zesílit ototoxické účinky. Je možné, že dojde ke zvýšení koncentrace kreatininu v séru, přítomnosti albuminů, erytrocytů a leukocytů nebo válců v moči, k uremii a oligurii.

³ Vzácné nežádoucí účinky jsou hypersenzitivní reakce, jako jsou exantém, svědění, kopřivka a horečka.

⁴ Ve vzácných případech, pokud je intravenózní infuze léku příliš rychlá, mohou být respirační funkce vážně potlačeny. V ojedinělých případech to může vést k paralýze dýchacích cest; riziko také existuje, když se amikacin podává v kombinaci s anestezií a myorelaxancii (viz bod 4.5).

⁵ Amikacin není určen pro intravitreální aplikaci. Po intravitreálním podání (injekce do oka) byly nahlášeny případy slepoty a infarktu sítnice.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Předávkování může způsobit nefrotoxicitu, ototoxicitu nebo kurarizační efekt (nervosvalovou blokádu).

Léčba

V případě předávkování nebo toxické reakce musí být infuze amikacinu zastavena a k urychlení odstranění amikacinu z krve může být zavedena forsírovaná diuréza. Vyloučení amikacinu akumulovaného v krvi může pomoci peritoneální dialýza nebo hemodialýza. Hemodialýza je efektivnější než peritoneální dialýza v případě eliminace akumulovaného amikacinu z krve.

U novorozenců lze zvážit možnost výměnné transfuze, ale před takovým výkonem je nutné vyžádat si doporučení odborníka.

Vápenaté soli jsou indikovány k neutralizaci kurarizačního efektu. Mechanická ventilace může být nutná při paralýze dýchacích cest.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, aminoglykosidová antibiotika, jiné aminoglykosidy

ACT kód: J01GB06

Amikacin je semisyntetické aminoglykosidové antibiotikum odvozené od kanamycinu. Získává se acylací aminoskupiny C-1 v úseku 2-deoxystreptaminu kyselinou aminohydroxymáselnou.

Mechanismus účinku

Amikacin působí inhibicí syntézy bílkovin v bakteriálních ribozomech interakcí s ribozomální RNA a u citlivých mikroorganismů následnou inhibicí produkce. Výsledkem je baktericidní působení.

Farmakodynamický vztah

K predikci baktericidního účinku amikacinu je z farmakokinetických/farmakodynamických parametrů nejdůležitější poměr maximální koncentrace v séru (C_{max}) a minimální inhibiční koncentrace (MIC) pro daný patogen. Poměr C_{max}/MIC 8:1 nebo 10:1 je považován za účinný k usmrcení bakterií a prevenci opakovaného pomnožení.

Amikacin vykazuje postantibiotický účinek *in vitro* i *in vivo*. Postantibiotický účinek dovoluje prodloužení dávkovacího intervalu bez ztráty účinnosti proti většině gramnegativních bacilů.

Mechanismus rezistence

- Rezistence na amikacin se může vyvinout následujícími mechanismy:
- Enzymatickou inaktivací: nejrozšířenější mechanismus vzniku rezistence je enzymatická modifikace aminoglykosidových molekul. Ty jsou zprostředkovány acetyltransferázami, fosfotransferázami nebo nukleotidyltransferázami, které jsou především zakódovány v plasmidech. U amikacinu byla vzhledem k jeho rezistenci k degradaci enzymy inaktivujícími aminoglykosidy prokázána účinnost proti mnoha druhům bakterií rezistentním k aminoglykosidům.
- Snížením penetrace a aktivním odtokem: Tento mechanismus rezistence je pozorován u *Pseudomonas aeruginosa*. Nejnovější údaje ukazují objevení se obdobného mechanismu rezistence u *Acinetobacter* spp.
- Alterace cílové struktury: Pouze občas jsou jako příčina rezistence pozorovány modifikace ribozomů. Vznik rezistence během léčby je neobvyklý. Částečně zkřížená rezistence mezi amikacinem a ostatními aminoglykosidy existuje.

Hraniční hodnoty dle EUCAST (v 10.0, platné od 2020-01-01) platí pro amikacin následující hraniční hodnoty:

Organismus	Hraniční hodnoty dle EUCAST * (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacterales</i> ¹ systémové infekce infekce pocházející z močového traktu	8 ² 8	8 ² 8
<i>Pseudomonas</i> spp. systémová infekce infekce pocházející z močového traktu	16 ² 16	16 ² 16
<i>Acinetobacter</i> spp. Systémové infekce infekce pocházející z močového traktu	8 ² 8	8 ² 8
<i>Staphylococcus</i> spp. <i>S. aureus</i> ³ koaguláza negativní stafylokoky ³	8 ² 8 ²	8 ² 8 ²
<i>Druhově nespecifické hraniční hodnoty</i>	1	1

¹ Hraniční hodnoty se nevztahují na *Plesiomonas shigelloides*, protože aminoglykosidy mají nízkou vnitřní aktivitu proti tomuto druhu.

² U systémových infekcí musí být aminoglykosidy používány v kombinaci s jinou aktivní terapií. Za těchto okolností lze hraniční hodnotu /ECOFF v závorkách použít k rozlišení mezi organismy se získanými mechanismy rezistence a bez nich. U izolátů bez mechanismů rezistence se uvádí ve zprávě komentář: „Aminoglykosidy se často podávají v kombinaci s jinými látkami, a to buď na podporu aktivity aminoglykosidů, nebo na rozšíření spektra léčby. U systémových infekcí musí být aminoglykosid podporován jinou aktivní terapií. “Další informace viz http://www.eucast.org/guidance_documents/.

³ Rezistence k amikacinu se nejspolehlivěji určuje testováním s kanamycinem (MIC >8 mg/l). Odpovídající průměr zóny pro disk s 30 µg kanamycin je R <18 mm pro *S. aureus* a R <22 mm pro koaguláza-negativní stafylokoky

Spektrum účinnosti amikacinu

Prevalence získané rezistence se může pro vybrané druhy lišit geograficky i časově pro vybrané druhy, žádoucí je získání informací o lokální rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je třeba vyžádat si vyjádření experta, pokud lokální prevalence rezistence je taková, že použití léku je přinejmenším u některých typů infekce sporný.

Obecně citlivé druhy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ^o
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> (salmonelová enteritida) ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Přirozeně rezistentní mikroorganismy
<i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaeroby</i>

Obecně citlivé druhy
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Ostatní mikroorganismy
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydophila</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

° V době zveřejnění tabulky nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. Citlivost se předpokládá v primární literatuře, standardních pracích a doporučeních pro terapii.

¹ Míra rezistence izolátů ze zvláštních skupin pacientů, např. u pacientů s cystickou fibrózou je $\geq 10\%$.

Další informace

Aminoglykosidy jsou vhodné v kombinaci s jinými antibiotiky proti grampozitivním kokům.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Intravenózní podání

Při perorálním podání se nevstřebává prakticky žádný amikacin; proto může být podáván pouze parenterálně. Vrcholu hladiny sérové koncentrace je dosaženo během 1–2 hodin po infuzi. Sérový poločas je 2,2–2,4 hodiny. Delší poločas lze očekávat u pacientů s renálním selháním a u nedonošených novorozenců a novorozenců narozených v termínu.

Podání dávky 7,5 mg/kg kontinuální 30minutovou i.v. infuzí vede na konci infuze k sérové koncentraci 38 µg/ml. Podání dávky 15 mg/kg kontinuální 30minutovou i.v. infuzí mladým dobrovolníkům vedlo na konci infuze přibližně ke koncentraci 77 µg/ml v séru a 47 µg/ml a 1 µg/ml za 1 hodinu, resp. 12 hodin po ukončení infuze.

U starších pacientů s průměrnou clearance kreatininu 64 ml/min po podání dávky 15 mg/kg 30minutovou infuzí byla na konci infuze nalezena koncentrace v séru 55 µg/ml a 5,4 µg/ml, resp. 1,3 µg/ml po 12 resp. 24 hodinách od ukončení infuze.

Ve studiích opakovaných dávek nebyly u lidí s normální funkcí ledvin, kteří dostávali jednotlivé denní dávky od 15–20 mg/kg, prokázány účinky z akumulace.

Intramuskulární podání

Amikacin je po i.m. podání rychle absorbován a dobře lokálně snášen, maximální hladiny v plazmě dosáhne za 30 až 60 minut po i.m. injekci a terapeutická dávka udrží účinnou hladinu po 8 až 12 hodin.

Po podání 250 mg amikacinu i.m. je maximální sérové koncentrace v průměru 11 µg/ml dosaženo během jedné hodiny, po podání 500 mg amikacinu je dosaženo koncentrace v průměru 21 µg/ml.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem amikacinu je přibližně 24 l (28 % tělesné hmotnosti). Poměr vazby na proteiny byl stanoven na 4–10 %.

Po podávání doporučených dávek jsou terapeutické hladiny amikacinu nalezeny v kostech, srdci, žlučníku, plicní tkáni, moči, žluči, bronchiálním sekretu, sputu, intersticiální tekutině, pleurální a synoviální tekutině.

Rozšiřuje se dostatečně do likvoru zanícenými mozkovými blanami. Zdravými mozkovými blanami pronikne přibližně 10–20 % sérové koncentrace, což se při zánětu mozkových blan může zvýšit až na 50 %.

Látka se kumuluje v kůře ledvin a tekutině vnitřního ucha, a je z těchto kompartmentů vylučována pouze velmi pomalu.

Amikacin prostupuje placentární bariéru a je vylučován do mateřského mléka. Ve fetální krvi a amniotické tekutině dosahuje až 20 % koncentrace u matky.

Biotransformace

Amikacin se v lidském těle nemetabolizuje.

Eliminace

U pacientů s normální funkcí ledvin je průměrná clearance sérového amikacinu 100 ml/min a renální clearance je 94 ml/min. Přednostní cestou eliminace amikacinu je glomerulární filtrace. Většina objemu (60–82 %) je vyloučena nezměněna močí během prvních 6 hodin. Pouze velmi malá množství jsou vyloučena žlučí. U pacienta s normální renální funkcí se vyloučí 91 % resp. 95 % dávky amikacinu (i.m.) v nezměněné formě v moči během 8 resp. 24 hodin.

Amikacin může být eliminován hemodialýzou a nižší rychlostí peritoneální dialýzou. V závislosti na metodě dialýzy se během 4 nebo 8 hodin odstraní 50 % (rozmezí 29–81 %) nebo 40–80 % podané dávky.

Pediatrická populace

Údaje získané ze studií opakovaných dávek ukazují, že hladina ve spinálním moku u se u normálních kojenců pohybuje od 10–20 % sérové koncentrace a může při meningitidě dosáhnout až 50 %.

Intramuskulární a intravenózní podávání

U novorozenců a částečně i u nedonošených dětí je renální eliminace amikacinu snížena.

V jedné studii u novorozenců (1–6 dnů po narození) byli tito pacienti rozděleni podle novorozenecké hmotnosti (<2000, 2000–3000 a >3000 g). Amikacin byl podáván intramuskulárně a/nebo intravenózně v dávce 7,5 mg/kg. U novorozenců s tělesnou hmotností >3000 g byla clearance 0,84 ml/min/kg a terminální poločas byl kolem 7 hodin. V této skupině byl iniciální distribuční objem 0,3 ml/kg a distribuční objem v rovnovážném stavu 0,5 ml/kg. Ve skupině s nižší porodní hmotností byla clearance/kg nižší a poločas delší. Opakované podávání dávek každých 12 hodin ve všech skupinách neprokázalo po 5 dnech akumulaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném dávkování byly hlavními nežádoucími účinky nefrotoxicita a ototoxicita.

Nebyly provedeny studie mutagenního nebo karcinogenního potenciálu amikacinu.

Ve studiích reprodukční toxicity způsobil amikacin u březích potkaních samic a jejich plodů na dávce související nefrotoxicitu a studie reprodukční toxicity u potomků myší, potkanů a králíků ukázaly zvýšenou úmrtnost plodu. Existuje potenciální riziko poškození vnitřního ucha a ledvin plodu, jak bylo pozorováno u třídy aminoglykosidových antibiotik.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

dihydrát natrium-citrátu

disiřičitan sodný

kyselina sírová (k úpravě pH)

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

AMIKACIN MEDOCHEMIE se zásadně nepodává v infuzi společně s jiným lékem, musí být aplikován odděleně.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy na koncentraci 2,5 mg/ml byla chemická a fyzikální stabilita prokázána po dobu 24 hodin při teplotě do 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C–8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z čirého skla (třída I) o objemu 2 ml, PVC zásobník uzavřený PE fólií, krabička.

5, 10, 50 nebo 100 ampulek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Doporučuje se vizuálně zkontrolovat roztok na přítomnost cizorodých částic nebo změnu barvy před jeho podáním. Roztok může tmavnout z bezbarvého na bledě žlutý. Tato změna neindikuje ztrátu účinnosti.

Intravenózní infuze - příprava roztoku

Pro intravenózní infuzi se AMIKACIN MEDOCHEMIE podává ve vypočtené dávce ve 100 ml nebo 200 ml sterilního roztoku pro ředění. Roztok se dospělým podává infuzí trvající 30 až 60 minut.

U pediatrických pacientů závisí množství roztoku pro ředění na množství tolerovaném pacientem. Mělo by jít o množství dostatečné pro podání amikacinu během 30–60 minut, nebo déle (u kojenců a menších dětí). Ředí se 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

Roztok je určen k jednorázovému podání a jakýkoli nespotřebovaný zbytek musí být odborně znehodnocen.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medochemie Bohemia, spol. s r.o., Vyskočilova 1566, 140 00 Praha 4 - Michle, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/422/14-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 12. 11. 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 12. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 7. 2023