

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amikacin Olikla 250 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Jedna injekční lahvička o objemu 2 ml obsahuje amikacinum 500 mg (jako amikacini disulfas).

Pomocné látky se známým účinkem: disiřičitan sodný.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok

Čirý bezbarvý až světle žlutý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amikacin Olikla je indikován k léčbě následujících 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 Olikla 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

Přípravek Amikacin Olikla se podává intramuskulárně nebo intravenózně.

Přípravek Amikacin Olikla se běžně používá v kombinaci s jinými vhodnými antibiotiky, aby bylo pokryto bakteriální spektrum u konkrétní infekce.

Dávkování výrazně závisí na typu infekce a stavu pacienta. Je třeba vzít v úvahu lokální doporučení.

Pacienti s normální funkcí ledvin

Dospělí a dospívající starší 12 let (více než 33 kg tělesné hmotnosti)

U dospělých a dospívajících s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min) je doporučená dávka 15 mg/kg/den i.v. nebo i.m., která může být podána jako jednorázová dávka nebo rozdělená do 2 dílčích dávek podaných ve stejných časových intervalech, tj. 7,5 mg/kg 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 až 11 let)

Dětem s normální funkcí ledvin se doporučuje dávka 15–20 mg/kg/den i.m. nebo i.v., 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 až 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).

Nedonošené děti

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 jednou denně z důvodu požadavku na úpravu dávky.

Délka léčby

Obvyklá délka léčby je 7–10 dní podle závažnosti infekce. U těžkých a komplikovaných infekcí, kde léčba trvá déle než 10 dní, je nutné znovu zvážit vhodnost podávání amikacinu a v případě pokračování terapie monitorovat renální, sluchové a vestibulární funkce stejně jako hladinu amikacinu v séru.

U pacientů s infekcí způsobenou mikroorganismy citlivými na amikacin 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, a 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 (na konci dávkovacího intervalu) má být menší než 10 µg/ml. Pro režimy dávkování jednou denně je třeba vzít v úvahu 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 podávání jedenkrát denně.

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. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nárazová 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, musí se každých $2 \times 9 = 18$ hodin podávat doporučená individuální dávka (7,5

mg/kg těl. hm.).

U pacientů s chronickým selháním ledvin a známou clearance kreatininu je udržovací dávka podávaná v intervalech 12 hodin vypočtena podle vzorce:

(clearance kreatininu pacienta v ml/min ÷ normální clearance kreatininu v ml/min) × amikacin 7,5 mg/kg těl. hm.

Jako vodítko 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

Lze podat intramuskulárně nebo intravenózně.

Intramuskulární podání

Pro intramuskulární podání se Amikacin Olikla neředí.

Intravenózní podání

Dospělým i pediatrickým pacientům může být Amikacin Olikla podán po naředění pomalou infuzí po dobu 30 až 60 minut.

Kojenci a menší děti mají dostávat infuzi po dobu 1–2 hodin.

Amikacin nemá být mísen s jinými léčivy, 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 nutno 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.

Neuro-/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 dní 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.

Renální toxicita

Aminoglykosidy jsou potenciálně nefrotoxické. Renální toxicita je nezávislá na získané 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 překročena doporučená délka trvání léčby. Bezpečnost léčby po dobu delší než 14 dní 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 močovininy 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. Kdykoli je to možné, doporučuje se monitorovat sérové koncentrace amikacinu 2× týdně, aby se zabránilo vysokým koncentracím, které jsou potenciálně toxické (viz bod 4.2). Příznaky ototoxicity (závratě, vertigo, tinitus a ztráta sluchu) nebo nefrotoxicity vyžadují 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 testovány, zmrazeny nebo ošetřeny beta-laktamázu).

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 blokádě, 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.

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

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Současnému nebo následnému podávání a systémovému nebo topickému podávání jiných neurotoxických, ototoxických nebo nefrotoxických látek má být zamezeno s ohledem na možnost aditivních účinků. Amikacinová toxicita může být zvýšena těmito neuro-, oto- a/nebo nefrotoxicými 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: karboplatinou (ve vysokých dávkách), cisplatinou, oxaliplatinou (zejména v případech 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 myorelaxancii (např. tubokurarinem), 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 přípravek penicilinového typu, může dojít ke snížení sérové aktivity.

Bisfosfonáty

Při podávání aminoglykosidů s bisfosfonáty existuje zvýšené riziko hypokalcemie.

Thiamin

Současné podávání thiamin (vitamin B₁) může být zničen reaktivním disiřičitanem sodným obsaženým v přípravku Amikacin Olikla jako pomocná látka (viz bod 6.1.).

Indometacin

U novorozenců může indometacin 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. Ačkoli 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 Olikla 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 Olikla.

Amikacin má být podáván těhotným ženám nebo novorozencům pouze, jen když je to nezbytně nutné a pod lékařským dohledem (viz bod 4.4).

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné 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 sluchu a rovnovážného 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<i>Infekce a infestace</i> Méně časté	Superinfekce nebo kolonizace (rezistentními bakteriemi nebo kvasinkami)
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i> Vzácné	Anémie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie, eozinofilie
<i>Poruchy imunitního systému</i> Vzácné Velmi vzácné Není známo	Hypersenzitivní reakce ³ Anafylaktický šok Zkřížená reakce mezi aminoglykosidy
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i> Vzácné	Hypomagnesemie
<i>Poruchy nervového systému</i> Méně časté Vzácné	Závratě ¹ , vertigo ¹ Bolest hlavy, migréna, parestezie, tremor
<i>Poruchy oka</i> Méně časté Vzácné	Nystagmus ¹ Slepota ⁵ , infarkt sítnice ⁵
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i> Méně časté Velmi vzácné	Tinitus ¹ , tlak v uších ¹ , porucha sluchu ¹ Hluchota ¹
<i>Cévní poruchy</i> Vzácné	Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> Vzácné Velmi vzácné Není známo	Respirační deprese ⁴ Respirační paralýza ⁴ Apnoe, bronchospasmus
<i>Gastrointestinální poruchy</i> Méně časté Vzácné	Nauzea ¹ Zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i> Vzácné	Kožní vyrážka, exantém, pruritus, kopřivka (hypersenzitivní reakce) ³
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i> Vzácné Velmi vzácné	Artralgie Neuromuskulární blokáda
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i> Méně časté Velmi vzácné	Poškození renálních tubulů ² , poškození ledvin ² Toxická nefropatie, akutní renální selhání

<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> Vzácné	Horečka související s léčivem ³
<i>Vyšetření</i> Vzácné	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy (mírné a přechodné)

Další informace o jednotlivých nežádoucích účincích:

¹Tyto účinky byly patrné 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.

²Mezi další méně časté nežádoucí účinky patří poškození renálních tubulů s poškozením ledvin. Mechanismus poškození ledvin zahrnuje akumulaci v lysozomech, inhibici fosfolipázy a nekrozu 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.

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

⁴Ve 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).

⁵Amikacin není určen pro intravitreální aplikaci. Po intravitreálním podání 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 ATC 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/mechanismy rezistence

- Rezistence na amikacin se může vyvinout následujícími mechanismy:
- Enzymatickou inaktivací: nejrozšířenějším mechanismem 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 rezistentních k aminoglykosidům.
- Snížením penetrace a aktivním odtokem: tento mechanismus rezistence je pozorován u bakterie *Pseudomonas aeruginosa*. Nejnovější údaje ukazují objevení se obdobného mechanismu rezistence u bakterie *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	8 ²	8 ²
- infekce pocházející z močového traktu	8	8
<i>Pseudomonas</i> spp.		
systémové infekce	16 ²	16 ²
infekce pocházející z močového traktu	16	16
<i>Acinetobacter</i> spp.		
systémové infekce	8 ²	8 ²
infekce pocházející z močového traktu	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.		
- <i>S. aureus</i>	8 ²	8 ²
- koaguláza negativní stafylokoky ³	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 kanamycinu 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 sporné.

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> <i>Proteus vulgaris</i> ^o <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹ <i>Salmonella enterica (salmonelová enteritida)</i> ^o <i>Serratia liquefaciens</i> ^o <i>Serratia marcescens</i> <i>Shigella spp.</i>
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 spp.</i> <i>Streptococcus spp.</i>
<i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i>
<i>Burkholderia cepacia</i> <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroby
<i>Bacteroides spp.</i> <i>Prevotella spp.</i>
Ostatní mikroorganismy
<i>Chlamydia spp.</i> <i>Chlamydophila spp.</i> <i>Mycoplasma spp.</i> <i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o 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 $\mu\text{g/ml}$. Podání dávky 15 mg/kg kontinuální 30minutovou i.v. infuzí mladým dobrovolníkům vedlo na konci infuze přibližně ke koncentraci 77 $\mu\text{g/ml}$ v séru a 47 $\mu\text{g/ml}$ a 1 $\mu\text{g/ml}$ 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 $\mu\text{g/ml}$ a 5,4 $\mu\text{g/ml}$, resp. 1,3 $\mu\text{g/ml}$ 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 žádné účinky z akumulace.

Intramuskulární podání

Amikacin je po intramuskulárním podání rychle vstřebáván a je lokálně dobře snášen. U zdravých dospělých dobrovolníků se průměrné maximální sérové koncentrace přibližně 12, 16 a 21 $\mu\text{g/ml}$ dosáhnou za jednu hodinu po jednorázových intramuskulárních dávkách 250 mg (3,7 mg/kg), 375 mg (5 mg/kg) a 500 mg (7,5 mg/kg), v uvedeném pořadí. Po 10 hodinách jsou plazmatické hladiny přibližně 0,3 $\mu\text{g/ml}$, 1,2 $\mu\text{g/ml}$ a 2,1 $\mu\text{g/ml}$. Pokud se lék podává v doporučené dávce, není žádný důkaz o kumulativní dávce po dobu 10 dnů.

Průměrné koncentrace v moči po dobu 6 hodin jsou 563 $\mu\text{g/ml}$ po dávce 250 mg, 697 $\mu\text{g/ml}$ po dávce 375 mg a 832 $\mu\text{g/ml}$ po dávce 500 mg.

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 bariérou 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 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 podání 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 %.

Intravenózní a intramuskulární podání

U novorozenců a zejména předčasně narozených dětí je renální eliminace amikacinu snížena.

V jediné studii u novorozenců (ve věku 1–6 dnů po narození) zařazených do skupin podle porodní hmotnosti (<2000, 2000–3000 a >3000 g), byl amikacin podáván intramuskulárně a/nebo intravenózně v dávce 7,5 mg/kg. Clearance u novorozenců >3000 g byla 0,84 ml/min/kg a terminální poločas byl asi 7 hodin. V této skupině byly počáteční distribuční objem a distribuce v rovnovážném stavu 0,3 ml/kg, resp. 0,5 ml/kg. Ve skupině s nižší porodní hmotností byla clearance/kg nižší a poločas delší. Opakované podání každých 12 hodin ve všech výše uvedených skupinách nevedlo po 5 dnech k akumulaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po opakovaném dávkování byly hlavními nežádoucími účinky nefrotoxicita a ototoxicita. Nebyly provedeny žádné 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 myši, 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 není kompatibilní s některými peniciliny a cefalosporiny, sodnou solí amfotericin, chlorthiazidu, erythromycin-gluceptátem, heparinem, nitrofurantoinem sodným, sodnou solí fenytoinu, sodnou solí thiopentalu a sodnou solí warfarinu a v závislosti na složení a síle vehikula s tetracykliny, vitaminy skupiny B s vitamínem C a s chloridem draselným.

Někdy může být amikacin indikován jako souběžná léčba s jinými antibakteriálními látkami při smíšených infekcích nebo superinfekcích. V takových případech nemá být amikacin fyzicky mísen s jinými antibakteriálními látkami v injekčních stříkačkách, infuzních lahvích nebo jiných zařízeních. Každé činidlo má být podáno odděleně.

6.3 Doba použitelnosti

Před prvním použitím: 2 roky.

Po prvním otevření: k okamžitému použití nebo dalšímu naředění

Po naředění: chemická a fyzikální stabilita po naředění v 0,9% roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy na koncentraci v rozmezí 10–25 mg/ml byla prokázána na 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 naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Po naředění na koncentraci 0,25% (2,5 mg/ml) je třeba použít přípravek okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před prvním otevřením: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého bezbarvého skla (třída I) o objemu 2 ml uzavřená zátkou z šedé brombutylové pryže, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím víčkem.

Balení obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a zacházení s ním

Určeno k jednorázovému podání. Jákýkoli nespotebovaný zbytek musí být zlikvidován. Roztok může tmavnout z bezbarvého na bledě žlutý, ale tato změna neindikuje ztrátu účinnosti.

Přípravky pro parenterální použití mají být před podáním vizuálně zkontrolovány na přítomnost pevných částic a změnu barvy, pokud je to s ohledem na roztok a obal možné.

Intravenózní podání: Příprava roztoků

Roztok pro intravenózní použití se připraví přidáním požadované dávky do 100 ml nebo 200 ml sterilního rozpouštědla.

Ředí se 0,9% roztokem chloridu sodného nebo 5% roztokem glukózy.

U pediatrických pacientů závisí množství použitého roztoku na množství tolerovaném pacientem. Má být použito dostatečné množství k infuzi amikacinu podávané po dobu 30 až 60 minut nebo déle (pro kojence a menší děti).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

CZ Pharma s.r.o., Náměstí Smiřických 42, 281 63 Kostelec nad Černými lesy, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/281/18-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 7. 2021