

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amikacin Noridem 125 mg/ml injekční/infuzní roztok
Amikacin Noridem 250 mg/ml injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amikacin Noridem 125 mg/ml

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 125 mg amikacinu (ve formě amikacin-sulfátu).
Jedna 2ml ampulka obsahuje 250 mg amikacinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 1,5 mg disiričitanu sodného.

Amikacin Noridem 250 mg/ml

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 250 mg amikacinu (ve formě amikacin-sulfátu).
Jedna 2ml ampulka obsahuje 500 mg amikacinu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje 3 mg disiričitanu sodného.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní roztok (injekce/infuze).

Čirý, bezbarvý až světle žlutý roztok bez viditelných částic.

pH: 3,5–5,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amikacin je indikován ke krátkodobé léčbě následujících závažných infekcí vyvolaných citlivými kmeny bakterií (viz bod 5.1), když jsou méně toxická antimikrobiální agens neúčinná:

- závažné infekce dýchacích cest
- závažné infekce kostí a kloubů
- závažná infekce centrálního nervového systému (včetně mozkových blan)
- závažné infekce kůže a měkkých tkání, včetně infekcí popálenin
- intraabdominální infekce, včetně peritonitidy
- pooperační infekce (včetně kardiovaskulárních operací)
- závažné komplikované infekce močových cest
- bakteriální endokarditida

Léčba pacientů s bakteriemií, která se objeví v souvislosti nebo při podezření na tuto souvislost s jakoukoli infekcí, která je uvedena výše.

U některých závažných infekcí, jako je novorozenecká seps, může být vhodná kombinace s antibiotikem penicilinového typu, protože se může jednat o infekce způsobené grampozitivními mikroorganismy, jako jsou streptokoky a pneumokoky.

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Amikacin se obvykle používá v kombinaci s jinými vhodnými antibiotiky. Dávka amikacinu závisí na typu infekce, stavu pacienta a funkci ledvin. Je třeba vzít v úvahu lokální doporučení.

Dávkování

K výpočtu správného dávkování je třeba zjistit tělesnou hmotnost pacienta před zahájením léčby.

Stav funkce ledvin je třeba odhadnout stanovením koncentrace sérového kreatininu nebo výpočtem clearance endogenního kreatininu. Během léčby je třeba pravidelně opakovat hodnocení renálních funkcí. Stanovení hladiny močoviny v krvi je pro tento účel mnohem méně spolehlivé.

Je třeba měřit koncentrace amikacinu v séru kdykoli je to možné, aby byly zajištěny adekvátní, nikoli však nadměrné, koncentrace. V průběhu terapie je žádoucí opakovaně měřit jak maximální, tak minimální koncentrace v séru. Je třeba se vyhnout maximálním koncentracím (30–90 minut po injekci) vyšším než 35 mikrogramů/ml a minimálním koncentracím (těsně před podáním další dávky) vyšším než 10 mikrogramů/ml. Dávkování je třeba upravit dle doporučení. U pacientů s normální funkcí ledvin lze použít dávkování jednou denně. Maximální koncentrace u těchto pacientů mohou překročit 35 mikrogramů/ml (viz níže informace o dávkování jednou denně a odstavec Porucha funkce ledvin).

Dospělí a dospívající starší 12 let

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

Děti ve věku od 4 týdnů do 12 let

U dětí s normální funkcí ledvin se doporučuje dávka 15–20 mg/kg/den i.m. nebo i.v. (pomalá intravenózní infuze), která může být podána jako 15–20 mg/kg jednou denně, 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

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).

Předčasně narozené děti

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

Údaje o dávkování jednou denně u pacientů s jinými systémovými infekcemi jsou omezené (viz také informace uvedené výše pro kontrolu maximálních a minimálních koncentrací amikacinu v séru).

Délka léčby je 7 až 10 dní. Ve většině případů jsou aminoglykosidy indikovány pouze na začátku léčby při potenciálně vysokém inokulu a v případě nejistoty ohledně účinnosti léčby a při délce léčby ≤ 5 dní vzhledem k poměru jejich přínosu a bezpečnosti (baktericidní aktivita/toxicita korelující s délkou léčby). Celková denní dávka při všech způsobech podání nemá překročit 20 mg/kg/den. U obtížných a komplikovaných infekcí, kde se zvažuje léčba delší než 10 dní, má být použití amikacinu přehodnoceno a v případě pokračování léčby mají být sledovány renální, sluchové a vestibulární funkce a hladiny amikacinu v séru.

Při doporučeném dávkování mají nekomplikované infekce způsobené mikroorganismy citlivými na amikacin reagovat během 24 až 48 hodin. Pokud není po 3 až 5 dnech pozorována jasná klinická odpověď, léčba má být ukončena a citlivost patogenu na antibiotikum má být znovu testována. Neúspěšná reakce na infekci může být způsobena rezistencí mikroorganismu nebo přítomností septického ložiska vyžadujícího chirurgickou drenáž.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 50 ml/min není žádoucí podávat doporučenou celkovou denní dávku amikacinu v jednotlivých denních dávkách, protože tito pacienti budou dlouhodobě vystaveni vysokým hodnotám minimálních koncentrací. Úpravy dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin jsou popsány níže.

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým je amikacin podáván v obvyklém dávkování dvakrát nebo třikrát denně, je třeba, kdykoli je to možné, monitorovat sérové koncentrace amikacinu odpovídajícími laboratorními vyšetřeními. U pacientů s poruchou funkce ledvin mají být dávky upraveny buď podáváním běžných dávek v prodloužených intervalech, nebo podáváním snížených dávek v pevně stanovených intervalech.

Obě metody jsou založeny na hodnotách clearance kreatininu nebo sérového kreatininu pacienta, protože bylo zjištěno, že tyto hodnoty korelují s poločasem aminoglykosidů u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Tato dávkovací schémata musí být používána spolu s pečlivým klinickým a laboratorním pozorováním pacienta a mají být dle potřeby upravena, včetně úpravy v případě dialýzy.

Prodloužení dávkovacího intervalu při normálních dávkách

Pokud nejsou k dispozici údaje o clearance kreatininu a stav pacienta je stabilní, lze vypočítat dávkovací interval v hodinách pro normální jednotlivou dávku (tj. dávku, která by byla podána pacientům s normální funkcí ledvin při dávkování dvakrát denně, 7,5 mg/kg denně) vynásobením koncentrace sérového kreatininu pacienta devíti. Pokud je například koncentrace kreatininu v séru 2mg/100 ml, pak má být doporučená jednotlivá dávka (7,5 mg/kg) podávána každých 18 hodin.

Snížené dávkování ve stanovených časových intervalech mezi dávkami

Pokud má být amikacin podáván ve stanoveném časovém intervalu při poruše funkce ledvin, musí být dávka snížena. U těchto pacientů je třeba stanovit sérové koncentrace amikacinu, aby bylo zajištěno přesné podávání a aby se zabránilo nadměrným sérovým koncentracím. Pokud nejsou k dispozici stanovení sérové koncentrace a stav pacienta je stabilní, pak jsou nejspíše dostupnými ukazateli stupně poruchy funkce ledvin, které lze použít jako vodítko pro dávkování, hodnoty sérového kreatininu nebo sérové clearance kreatininu.

Léčbu je třeba zahájit podáním běžné dávky 7,5 mg/kg jako dávky úvodní. Tato dávka je stejná jako běžně doporučená dávka, která by byla vypočtena pro pacienta s normální funkcí ledvin, jak je popsáno výše.

Ke stanovení velikosti udržovacích dávek, které se mají podávat každých 12 hodin, má být úvodní dávka snížena úměrně snížení clearance kreatininu pacienta:

Udržovací dávka každých 12 hodin =

$$\frac{\text{pozorovaná hodnota CrCL v ml/min} \times \text{vypočtená úvodní dávka v mg}}{\text{normální CrCL v ml/min}}$$

(CrCL = clearance kreatininu)

Alternativním vodítkem pro stanovení snížené dávky ve 12hodinových intervalech (u pacientů, u nichž jsou známy hodnoty kreatininu v séru v ustáleném stavu) je vydělení běžně doporučené dávky hodnotou sérového kreatininu pacienta.

Výše uvedená dávkovací schémata nejsou míněna jako rigidní doporučení, slouží však jako vodítko pro dávkování v těch případech, kdy není možné stanovit hladinu amikacinu v séru.

Obézní pacienti

Amikacin proniká špatně do tukové tkáně. K určení adekvátní dávky v mg/kg lze použít stanovení odhadované ideální tělesné hmotnosti pacienta, ke které se připočte 40 % nadváhy.

Úprava dávky má být provedena v závislosti na monitorování plazmatických hladin. Maximální denní dávka 1,5 g/den nesmí být překročena. Délka trvání léčby má být omezena na 7–10 dní.

Pacienti s ascitem

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

Způsob podání

Amikacin Noridem lze podávat intramuskulárně nebo intravenózně. **Je třeba vzít v úvahu lokální doporučení.**

Intravenózní podání

U dospělých může být podán buď neředěný (2–3 minuty), nebo pomalou infuzí po dobu 30–60 minut.

Pomalou infuzi po dobu 30 minut spolu s měřením sérových koncentrací amikacinu 30 minut po skončení infuze lze považovat za vhodný postup s ohledem na farmakokinetické/farmakodynamické cíle a na koncentrace léčiva sledované v adekvátních časech standardizovaným přístupem.

Zvláštní doporučení pro intravenózní podání u pediatrické populace

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

Amikacin se nemá mísit s jinými léčivy, ale může být podáván separátně podle doporučeného dávkování a cesty podání.

Pokyny k ředění léčivého přípravku před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Injekce amikacin-sulfátu je kontraindikována u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Injekce amikacin-sulfátu je kontraindikována u pacientů s hypersenzitivitou na jiné aminoglykosidy vzhledem ke známé zkřížené hypersenzitivitě pacientů na léčivé přípravky v této třídě.

Injekce amikacin-sulfátu je navíc kontraindikována:

- při současném užívání atalurenu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnosti je nutné dbát u pacientů s již existující poruchou funkce ledvin nebo s již existujícím poškozením sluchového nebo vestibulárního ústrojí. Pacienti podstupující parenterální léčbu aminoglykosidy mají být pečlivě sledováni kvůli možné ototoxicitě a nefrotoxicitě spojené s jejich používáním. Bezpečnost léčby po dobu delší než 14 dní nebyla stanovena.

Neuro-/ototoxicita

U pacientů léčených aminoglykosidy se může vyskytnout neurotoxická, která se projevuje vestibulární a/nebo bilaterální sluchovou ototoxicitou. 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 nejdříve objevuje porucha sluchu s postižením vysokých frekvencí, kterou lze detekovat pouze audiometrickým vyšetřením. Může se objevit závrať, která může být důkazem vestibulárního poškození. Jiné projevy neurotoxikity mohou zahrnovat ztrátu citlivosti, mravenčení, svalové záškuby a křeče. U pacientů, u nichž se vyskytne kochleární nebo vestibulární poškození, se nemusí během léčby vyskytnout symptomy, které by je varovaly před rozvojem toxického účinku na *n. vestibulocochlearis*, a po vysazení léčivého přípravku se může objevit úplná nebo částečná ireverzibilní bilaterální hluchota nebo invalidizující vertigo. Ototoxicita vyvolaná aminoglykosidy je obvykle ireverzibilní.

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 případech, 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.

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 užití 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 blokáde, mohou vápenaté soli zvrátit respirační paralýzu, ale může být nutná mechanická respirační podpora.

U laboratorních zvířat byla při podávání vysokých dávek 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.

Renální toxicita

Aminoglykosidy jsou potenciálně nefrotoxické. Renální toxicita je nezávislá na získané plazmatické maximální koncentraci (C_{max}). Riziko nefrotoxikity je vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky, nebo u pacientů, jejichž léčba je dlouhodobá.

Pacienti musí být během léčby dobře hydratováni a je třeba obvyklými metodami hodnotit funkci ledvin před zahájením terapie a denně v průběhu léčby. Dávka má být snížena v případě známek 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 vyšetřeních, jako je vyšetření hladin močoviny v krvi nebo sérového kreatininu. Užitečnější může být stanovení clearance kreatininu. Sledování renálních funkcí u starších pacientů během léčby aminoglykosidy je zvláště důležité.

Je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin a *n. vestibulocochlearis*, obzvláště u pacientů se známou poruchou funkce ledvin nebo s podezřením na poruchu funkce ledvin při zahájení terapie, a také u pacientů, jejichž funkce ledvin je původně normální, ale u nichž dojde během terapie k rozvoji poruchy funkce ledvin. Kdykoli je to možné, je třeba monitorovat sérové koncentrace amikacinu, aby byly zajištěny odpovídající hladiny a aby se předešlo potenciálně toxickým hladinám. Moč je třeba vyšetřovat s ohledem na snížení specifické hmotnosti, zvýšení vylučování bílkovin a přítomnost buněk nebo válců. Je třeba pravidelně stanovit hladinu močoviny v krvi, sérovou hladinu kreatininu nebo clearance kreatininu. Je-li to možné, je třeba provádět opakovaná audiometrická vyšetření pacientů dostatečně starých na to, aby bylo možné vyšetření provést, obzvláště vysoce rizikových pacientů. Důkaz

ototoxicity (závratě, vertigo, tinitus a ztráta sluchu) nebo nefrotoxicity vyžaduje přerušování podávání antibiotika nebo úpravu dávkování.

Je třeba se vyhnout současnému a/nebo postupnému perorálnímu nebo lokálnímu používání jiných neurotoxických nebo nefrotoxických přípravků. Dalšími faktory, které mohou zvyšovat riziko toxicity, jsou pokročilý věk, dehydratace a cirhóza stupně B a C podle klasifikace dle Childa a Pugh.

Smísení aminoglykosidů s beta-laktamovými antibiotiky (peniciliny nebo cefalosporiny) *in vitro* může vést k významné vzájemné inaktivaci. Ke snížení sérové aktivity může dojít také při podání aminoglykosidu nebo antibiotika penicilinového typu *in vivo* separátními cestami. Inaktivace aminoglykosidů je klinicky významná pouze u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Inaktivace může pokračovat i ve vzorcích tělních tekutin odebraných k analýzám, což vede k nepřesným hodnotám aminoglykosidů. S takovými vzorky je třeba správně zacházet (okamžitě provést analýzu, zmrazit je nebo ošetřit beta-laktamázou).

Alergické reakce

Amikacin Noridem obsahuje disiričitan sodný, siřičitan, který může u některých citlivých osob vyvolat alergické reakce, jako jsou anafylaktické a život ohrožující příznaky nebo méně závažné astmatické epizody. Citlivost na siřičitany v běžné populaci není častá a celkový výskyt je pravděpodobně nízký. Citlivost na siřičitany je častější u astmatiků nežli u neastmatiků.

Pediatrická populace

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

Jiné

Aminoglykosidy použité lokálně jako součást chirurgického výkonu jsou rychle a téměř kompletně absorbovány, s výjimkou močového měchýře. V souvislosti s výplachem malého i velkého chirurgického pole přípravkem s aminoglykosidem byly hlášeny ireverzibilní hluchota, renální selhání a neuromuskulární blokádu zapříčiněné úmrtí.

Stejně jako u jiných antibiotik může použití amikacinu vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů. Pokud k tomu dojde, má být zahájena odpovídající léčba.

Po intravitreálním podání amikacinu byl hlášen infarkt retiny, který v některých případech vedl k permanentní ztrátě zraku.

Pomocné látky

Sodík: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné ampulce, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

Disiričitan sodný: Vzácně může způsobit těžké alergické reakce a bronchospasmus.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ohledem na možnost aditivních účinků je třeba se vyhnout souběžnému nebo následnému podávání jiných neurotoxických, ototoxických (teikoplaninu) nebo nefrotoxických látek, zejména bacitracinu, cisplatinu, amfotericinu B, cyklosporinu, takrolimu, cefaloridinu, paromomycinu, viomycinu, polymyxinu B, kolistinu, vankomycinu nebo jiných aminoglykosidů. Po souběžném parenterálním podání aminoglykosidových antibiotik a cefalosporinů byla hlášena zvýšená nefrotoxicita. Jsou-li souběžně podávány cefalosporiny, mohou stanovení sérového kreatininu vést k falešně vysokým hodnotám.

Je třeba se vyhnout souběžnému podávání injekce amikacin-sulfátu se silnými diuretiky (kyselinou etakrynovou nebo furosemidem), protože diuretika sama o sobě mohou způsobit ototoxicitu. Kromě toho mohou diuretika při intravenózním podání zvýšit toxicitu aminoglykosidů změnou koncentrací antibiotika v séru a tkáních.

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

Bifosfonáty

Při podávání aminoglykosidů s bifosfonáty existuje zvýšené riziko hypokalcemie.

Při podávání aminoglykosidů se sloučeninami platiny existuje zvýšené riziko nefrotoxicity a případně i ototoxicity.

Souběžně podávaný thiamin (vitamin B₁) může být zničen reaktivním disiričitanem sodným obsaženým v přípravku Amikacin Noridem.

Indometacin může zvyšovat plazmatické koncentrace amikacinu u novorozenců.

Existuje riziko respirační paralýzy u pacientů, kteří dostávají anestetika, neuromuskulární blokátory, jako je suxamethonium-chlorid, dekamethonium, atrakurium, rokuronium, vekuronium, nebo u pacientů, kteří dostávají velké transfuze nesrážlivé krve s citrátem.

Amikacin/myorelaxancia a další látky

Při souběžné léčbě amikacinem a myorelaxancii (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).

Ataluren

Amikacin nemá být podáván současně s atalurenem z důvodu rizika potenciace nefrotoxicity aminoglykosidů (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

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

Údaje o podávání aminoglykosidů těhotným ženám jsou omezené. Aminoglykosidy mohou způsobit 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. Pokud je amikacin podáván v těhotenství nebo pokud pacientka během léčby otěhotní, má být informována o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda se amikacin vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutné rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo přerušit terapii.

Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity u myši a potkanů s parenterálně podávaným amikacinem nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu nebo fetální toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádné studie hodnotící vliv amikacinu na schopnost řídit a obsluhovat stroje nebyly provedeny. Vzhledem k výskytu některých nežádoucích účinků (viz bod 4.8) může být schopnost řídit a obsluhovat stroje ovlivněna.

4.8 Nežádoucí účinky

Všechny aminoglykosidy mají potenciál vyvolat ototoxicitu, renální toxicitu a neuromuskulární blokádu. Tyto toxicity se objevují častěji u pacientů s poruchou funkce ledvin, u pacientů léčených jinými ototoxickými nebo nefrotoxickými léčivy a u pacientů léčených dlouhodoběji a/nebo vyššími než doporučenými dávkami (viz bod 4.4).

Seznam je uveden podle třídy systémových orgánů, preferovaného termínu MedDRA a podle frekvence s použitím následujících kategorií frekvence: 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 ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída systémových orgánů	Frekvence	Termín MedDRA
<i>Infekce a infestace</i>	Méně časté	Superinfekce nebo kolonizace rezistentními bakteriemi nebo kvasinkami ^a
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Vzácné	Anémie, eozinofilie, leukopenie, granulocytopenie, trombocytopenie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Anafylaktická reakce (anafylaktická reakce, anafylaktický šok a anafylaktoidní reakce), hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné	Hypomagnesemie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Méně časté	Závratě ¹ , vertigo ¹
	Není známo	Paralýza ^a
	Vzácné	Třes ^a , parestezie ^a , bolest hlavy, poruchy rovnováhy ^a , migréna
	Velmi vzácné	Neuromuskulární blokáda
<i>Poruchy oka</i>	Méně časté	Nystagmus ¹
	Vzácné	Slepota ^b , infarkt sítnice ^b
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Vzácné	Tinitus ^a , hypakuze ^a
	Není známo	Hluchota ^a , neurosenzorická hluchota ^a
<i>Cévní poruchy</i>	Vzácné	Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Apnoe, bronchospasmus
	Vzácné	Respirační deprese ³
	Velmi vzácné	Respirační paralýza ³ (ojedinělé případy)
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Méně časté	Nauzea, zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Vzácné	Pruritus, kopřivka, exantém, kožní vyrážka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Vzácné	Artralgie, svalové záškuby ^a
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Méně časté	Poškození renálních tubulů ² , poškození ledvin ²
	Není známo	Akutní renální selhání, toxická nefropatie, buňky v moči ^a
	Vzácné	Oligurie ^a , zvýšení hladiny sérového kreatininu ^a , albuminurie ^a , azotemie ^a , erytrocyty v moči ^a , leukocyty v moči ^a
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Vzácné	Pyrexie
<i>Vyšetření</i>	Vzácné	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy (mírné a přechodné)

^a Viz bod 4.4

^b Amikacin není určen k intravitreálnímu podání. Po intravitreální injekci amikacinu byla hlášena slepota v důsledku poškození sítnice a infarkt sítnice.

- (1) Tyto účinky byly patrné zejména při překročení doporučeného dávkování, u léčby trvající více než 10 dní, nebo pokud u pacientů s poruchou funkce ledvin nedošlo k adekvátnímu snížení dávky. Počáteční příznaky vestibulárních poruch jsou závratě, nauzea a zvracení. Klinické vyšetření často odhaluje nystagmus. Vestibulární poruchy jsou v téměř každém případě reverzibilní. Mezi první příznaky kochleární dysfunkce často patří ztráta percepce vysokých tónů ($\geq 4\,000$ Hertz), která předchází ztrátě sluchu a je zjištěna pouze audiometrií.
- (2) Mezi další méně časté nežádoucí účinky patří poškození renálních tubulů s poruchou funkce 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 v různé míře reverzibilní, ale zvyšuje riziko kumulačního procesu, který může způsobit nebo zintenzivnit ototoxické účinky. Je možné, že dojde ke zvýšení koncentrace kreatininu v séru, k přítomnosti albuminu, erytrocytů a leukocytů nebo válců v moči, k uremii a oligurii.
- (3) Ve vzácných případech, pokud je intravenózní infuze léku příliš rychlá, může dojít k závažné respirační depresi. V ojedinělých případech to může vést k respirační paralýze; riziko také existuje, když se amikacin podává v kombinaci s anestezií a myorelaxancii (viz bod 4.5).

Jestliže je přípravek vysazen, jsou změny funkce ledvin obvykle reverzibilní.

Toxické účinky na *n. vestibulocochlearis* mohou vést ke ztrátě sluchu, rovnováhy nebo obojímu. Amikacin postihuje především sluchovou funkci. Kochleární poškození zahrnuje poruchu sluchu v oblasti vysokých frekvencí a obvykle se objevuje dříve, než lze audiometrickými vyšetřeními zjistit klinickou ztrátu sluchu (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucích 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

V případě předávkování existuje obecné riziko nefro-, oto- a neurotoxicit (neuromuskulární blokáda) reakcí. Neuromuskulární blokáda se zástavou dechu vyžaduje odpovídající léčbu včetně aplikace iontového vápníku (např. ve formě glukonátu nebo laktobionátu v 10–20% roztoku) (viz bod 4.4). V případě předávkování nebo toxické reakce pomůže odstranit amikacin z krve peritoneální dialýza nebo hemodialýza.

Hladiny amikacinu se snižují také během kontinuální arteriovenózní hemofiltrace.

U novorozenců lze zvážit i výměnnou transfuzi.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: ATC kód: Antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci, aminoglykosidová antibiotika, jiné aminoglykosidy: J01GB06

Mechanismus účinku

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

Farmakokinetický/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. Ta je zprostředkována acetyltransferázami, fosfotransferázami nebo nukleotidyltransferázami, které jsou především zakódovány plazmidy. 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 efluxem: tyto mechanismy rezistence jsou pozorovány u bakterie *Pseudomonas aeruginosa*. Nejnovější údaje naznačují vznik obdobných mechanismů rezistence u bakterie *Acinetobacter* spp.
 - Alterace cílové struktury: Pouze občas jsou jako příčina rezistence pozorovány modifikace ribozomů.
- Vznik rezistence během léčby je neobvyklý. Existuje částečná zkřížená rezistence mezi amikacinem a ostatními aminoglykosidy.

Hraniční hodnoty testování citlivosti

Evropský výbor pro testování antimikrobiální citlivosti (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti amikacinu tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC):: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx.

Spektrum účinnosti amikacinu:

Prevalence získané rezistence se může pro vybrané druhy lišit geograficky i časově, 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</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Přirozeně rezistentní organismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Anaeroby
<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>

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

^o V době zveřejnění tabulky nebyly k dispozici žádné aktuální údaje. Citlivost se předpokládá v primární literatuře, standardních pracích a terapeutických doporučeních.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Obecně

U zdravých dospělých průměrný sérový poločas mírně přesahuje 2 hodiny, přičemž průměrný celkový zdánlivý distribuční objem činí 24 litrů, což je přibližně 28 % tělesné hmotnosti. Vazba na plazmatické bílkoviny v séru se pohybuje v rozmezí 0 až 11 %. Průměrná sérová clearance je přibližně 100 ml/min a renální clearance je u jedinců s normální funkcí ledvin 94 ml/min.

Amikacin je eliminován převážně glomerulární filtrací. Pacienti s poruchou funkce ledvin nebo se sníženou glomerulární filtrací vylučují antibiotikum mnohem pomaleji, což prodlužuje eliminační sérový poločas. Proto je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin a podle toho upravit dávkování (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání, Porucha funkce ledvin).

Po podání doporučené dávky se terapeutické hladiny amikacinu nacházejí v kostech, srdci, žlučníku a plicní tkáni a významné koncentrace rovněž v moči, žluči, sputu, bronchiálním sekretu, intersticiální, pleurální a synoviální tekutině.

Údaje ze studií s vícenásobnými denními dávkami ukazují, že hladiny v mozkomíšním moku u normálních kojenců dosahují přibližně 10 až 20 % sérových koncentrací a při meningeálním zánětu mohou dosáhnout 50 %.

Intramuskulární podání

Amikacin je po intramuskulárním podání rychle absorbován a je lokálně dobře tolerován. U zdravých dospělých dobrovolníků dosáhnou průměrné maximální sérové koncentrace přibližně 12, 16 a 21 mikrogramů/ml za jednu hodinu po jednorázových intramuskulárních dávkách 250 mg (3,7 mg/kg),

375 mg (5 mg/kg), resp. 500 mg (7,5 mg/kg). Po 10 hodinách jsou plazmatické hladiny přibližně 0,3 mikrogramů/ml; 1,2 mikrogramu/ml, resp. 2,1 mikrogramů/ml. Pokud je lék podáván v doporučené dávce, není žádný důkaz o kumulativní dávce při opakovaných dávkách po dobu 10 dní.

U pacientů s normální funkcí ledvin se 91,9 % intramuskulární dávky vyloučí v nezměněné formě močí během prvních 8 hodin a 98,2 % během 24 hodin. Průměrné koncentrace v moči během 6 hodin jsou 563 mikrogramů/ml po dávce 250 mg, 697 mikrogramů/ml po dávce 375 mg a 832 mikrogramů/ml po dávce 500 mg.

Intravenózní podání

Jednorázové dávky 500 mg (7,5 mg/kg), které byly podány zdravým dospělým dobrovolníkům 30minutovou infuzí, poskytly průměrné maximální sérové koncentrace 38 mikrogramů/ml na konci infuze a koncentrace 24 mikrogramů/ml, 18 mikrogramů/ml a 0,75 mikrogramů/ml po 30 minutách, 1 hodině a 10 hodinách po infuzi. Močí bylo vyloučeno 84 % podané dávky za 9 hodin a 94 % za 24 hodin. Opakované injekce dávky 7,5 mg/kg každých 12 hodin byly u zdravých dospělých dobře snášeny a nedocházelo k akumulaci léčiva.

Podání jednorázové dávky 15 mg/kg kontinuální 30minutovou i.v. infuzí dospělým dobrovolníkům s normální funkcí ledvin vedlo na konci infuze k průměrným maximálním koncentracím séra přibližně 77 mikrogramů/ml a 47 mikrogramů/ml a 1 mikrogram/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 zjištěna průměrná koncentrace v séru 55 mikrogramů/ml a 5,4 mikrogramů/ml, resp. 1,3 mikrogramu/ml po 12, resp. 24 hodinách od ukončení infuze.

Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách nebyly u osob s normální funkcí ledvin, které dostávaly jednotlivé denní dávky 15–20 mg/kg, prokázány žádné kumulativní účinky.

Intramuskulární a intravenózní podání

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

V jediné studii u novorozenců (ve věku 1–6 dní po narození) zařazených do skupin podle porodní hmotnosti (< 2000, 2000–3 000 a > 3000 g), byl amikacin podáván intramuskulárně a/nebo intravenózně v dávce 7,5 mg/kg. Clearance u novorozenců s tělesnou hmotností > 3000 g byla 0,84 ml/min/kg a terminální poločas byl asi 7 hodin. V této skupině byly počáteční distribuční objem a distribuční objem v rovnovážném stavu 0,3 ml/kg, resp. 0,5 ml/kg. Ve skupinách s nižší porodní hmotností byla clearance/kg nižší a poločas delší. Opakované podání každých 12 hodin ve všech výše uvedených skupinách nevykazovalo po 5 dnech žádnou kumulaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Karcinogenita

Ve dvouleté inhalační studii karcinogenity s inhalačním lipozomálním amikacinem u potkanů byl u 2 ze 120 potkanů pozorován spinocelulární karcinom plic. Relevance těchto nálezů plicních nádorů vzhledem k osobám, které dostávají injekčně podávaný amikacin, není známa.

Genotoxicita

V souboru testů *in vitro* a *in vivo* u studií genotoxicity s lipozomálními formami amikacinu nebyly pozorovány žádné známky mutagenity či genotoxicity.

Reprodukční a vývojová toxicita

V reprodukčních toxikologických studiích prováděných na myších a potkanech s parenterálně podávaným amikacinem nebyl zaznamenán žádný vliv na fertilitu či fetální toxicitu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát natrium-citrátu
Disířičitan sodný
Kyselina sírová (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky (s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.).

Mísení aminoglykosidů s beta-laktamovými antibiotiky (peniciliny nebo cefalosporiny) v infuzním roztoku může vést k významné vzájemné inaktivaci. Snížení sérové aktivity může být pozorováno také v případě, jsou-li aminoglykosid nebo antibiotikum penicilinového typu podány *in vivo* separátní cestou. Inaktivace aminoglykosidů má klinický význam pouze u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin. Inaktivace může přetrvávat ve vzorcích tělních tekutin odebraných k testům, což vede k nepřesnému stanovení hladin aminoglykosidů. Se vzorky je třeba správně zacházet (přímé vyšetření, zmrazení nebo ošetření beta-laktamázu).

Chemická inkompatibility je známa u amfotericinu, chlorothiazidů, erythromycinu, heparinu, nitrofurantoinu, novobiocinu, fenytoinu, sulfadiazinu, thiopentalu, chlortetracyklinu, vitamínu B a vitamínu C. Amikacin se s těmito léčivými přípravky nesmí mísit.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené: 2 roky

Po naředění:

Naředěné roztoky s konečnou koncentrací nižší než 2,5 mg/ml mají být použity okamžitě.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 23 °C – 27 °C při umělém osvětlení a při teplotě 2 °C – 8 °C po naředění s 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného a injekčním Ringerovým roztokem s laktátem, při koncentracích amikacinu 2,5 mg/ml; 5,0 mg/ml; 7,5 mg/ml a 15,0 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 3 hodin při teplotě 23 °C – 27 °C při umělém osvětlení a po dobu 12 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po naředění s 5% injekčním roztokem glukózy, 5% injekčním roztokem glukózy a 0,2% injekčním roztokem chloridu sodného, 5% injekčním roztokem glukózy a 0,45% injekčním roztokem chloridu sodného a injekčním Ringerovým roztokem s laktátem s 5% roztokem glukózy, při koncentracích amikacinu 2,5 mg/ml; 5,0 mg/ml a 7,5 mg/ml.

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 6 hodin při teplotě 23 °C – 27 °C při umělém osvětlení a po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C po naředění s 5% injekčním roztokem glukózy, 5% injekčním roztokem glukózy a 0,2% injekčním roztokem chloridu sodného, 5% injekčním roztokem glukózy a 0,45% injekčním roztokem chloridu sodného, a injekčním Ringerovým roztokem s laktátem s 5% roztokem glukózy, při koncentraci amikacinu 15,0 mg/ml.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě, pokud způsob otevření nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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 třídy I.
Velikost balení: 1 nebo 10 ampulek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčivý přípravek má být před podáním vizuálně zkontrolován, zda neobsahuje částice a zda nedošlo ke změně barvy. Mají se používat pouze čiré roztoky bez částic.

Pouze k jednorázovému použití.

Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky okamžitě po použití.

Intravenózní podání: Příprava roztoků

Roztok pro intravenózní podání se připraví přidáním požadované dávky do 100 ml nebo 200 ml sterilního rozpouštědla, např. roztoku chloridu sodného nebo 5% roztoku glukózy ve vodě nebo jiného kompatibilního roztoku.

Amikacin o koncentracích 125 mg/ml a 250 mg/ml se ředí za aseptických podmínek s:

- 5% injekčním roztokem glukózy
- 5% injekčním roztokem glukózy a 0,2% injekčním roztokem chloridu sodného
- 5% injekčním roztokem glukózy a 0,45% injekčním roztokem chloridu sodného
- 0,9% injekčním roztokem chloridu sodného
- injekčním Ringerovým roztokem s laktátem
- injekčním Ringerovým roztokem s laktátem s 5% roztokem glukózy

U pediatrických pacientů závisí množství použitého roztoku na množství tolerovaném pacientem. Má být použito dostatečné množství k tomu, aby bylo možné amikacin aplikovat po dobu 30 až 60 minut.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Noridem Enterprises Limited, Makariou & Evagorou 1, Mitsi Building 3, Office 115, 1065 Nicosia, Kypr

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Amikacin Noridem 125 mg/ml: 15/222/22-C
Amikacin Noridem 250 mg/ml : 15/223/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.6.2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

25.6.2024