

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AMIKIN 500 mg

AMIKIN 1 g

Injekční roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Léčivá látka:*

Amikacini disulfas, v množství odpovídajícím amikacinum 500 mg base ve 2 ml injekčního roztoku anebo 1g ve 4 ml injekčního roztoku.

*Pomocné látky:*

Na každých amikacinum 1000 mg:

hydrogensířičitan sodný 0,027 g,

dihydrát citronanu sodného 0,1g,

kyselina sírová 95% q.s. ad pH 4,5

Rozpouštědlo: voda na injekce

Koncentrace

Koncentrace

Koncentrace

amikacinu:

hydrogensířičitanu sodného:

dihydrátu citronanu sodného:

500 mg/2 ml

0,66%

2,5%

1 g/4ml

0,66%

2,5%

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

*Popis přípravku:* Amikin je dodáván jako sterilní čirý a bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

AMIKIN je indikován pro krátkodobou léčbu závažných infekcí vyvolaných vnímavými kmeny gram-negativních bakterií rezistentních na jiné aminoglykosidy.

AMIKIN je účinný při bakteriemi a septikemii (i při novorozenecké sepsi), při těžkých infekcích respiračního ústrojí, kostí a kloubů, centrálního nervového systému (i při meningitidách), při infekcích kůže a měkkých tkání, při intraabdominálních infekcích (včetně peritonitidy), při popáleninách, pooperačních infekcích (např. i při infekcích po cévních operacích).

AMIKIN je indikován k léčbě těžkých, komplikovaných a opakujících se infekcích močových cest. Při nekomplikované první epizodě močové infekce je AMIKIN indikován pouze tehdy, jestliže je původce necitlivý na méně toxická antibiotika.

AMIKIN lze podávat i dětem. Novorozencům a kojencům do 4 týdnů věku se podává jen v naprosto nezbytných případech.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

AMIKIN se podává intramuskulárně nebo intravenózně.

Ke stanovení správného dávkování je nutné znát tělesnou hmotnost pacienta na počátku léčby.

Před zahájením léčby je také nutné zkontrolovat stav renálních funkcí stanovením sérového kreatininu nebo výpočtem clearance endogenního kreatininu. Stanovení dusíku močoviny v krvi (BUN) je pro tyto účely méně vhodné. Během terapie je nutná pravidelná kontrola renálních funkcí.

Kdykoliv je to možné, doporučuje se sledovat hladinu amikacinu v séru k zajištění její žádoucí výše.

Je vhodné měřit jak maximální koncentraci amikacinu v séru (30-90 min po injekci), která by neměla přesáhnout 35 µg/ml, tak i koncentraci těsně před podáním další dávky, která by neměla být vyšší než 10 µg/ml. Jinak je doporučena úprava dávkování. U pacientů s normální funkcí ledvin je možné i podávání jednou denně, a v tomto případě může maximální koncentrace amikacinu v séru přesáhnout 35 µg/ml (viz bod 4.2. Podávání 1x denně). Obvyklá délka léčby je 7-10 dní a celková denní dávka u všech typů podání by neměla překročit 15-20 mg/kg/den.

U těžkých a komplikovaných infekcí, kde léčba amikacinem trvá déle než 10 dnů, je třeba znovu zvážit vhodnost léčby amikacinem, protože její případné pokračování vyžaduje sledování hladiny amikacinu v séru, renálních, sluchových a vestibulárních funkcí.

U nekomplikovaných infekcí vyvolaných mikroorganismy citlivými na amikacin dochází k pozitivní reakci na léčbu během 24-48 hodin. Nedojde-li ke zlepšení klinického stavu ani po 3-5 dnech, mělo by být podávání přípravku AMIKIN přerušeno a znovu posouzena citlivost mikroorganismů. Neúspěšnost léčby může být způsobena buď necitlivostí vyvolávajícího agens nebo přítomností septického ložiska, vyžadujícího chirurgickou intervenci.

#### **I.V. a I.M. dávání u pacientů s normální funkcí ledvin**

*Pacienti s normální funkcí ledvin (dospělí a starší děti):* Doporučená denní dávka i.m. nebo i.v. je 15 mg/kg/den rozdělená do 2 nebo 3 jednotlivých dávek podaných ve stejných časových intervalech např.: 7,5 mg/kg každých 12 hodin nebo 5 mg/kg každých 8 hodin. Celková denní dávka by neměla překročit 1,5 g, a to ani u pacientů s vyšší hmotností.

*U nedonošenců* je doporučena dávka 7,5 mg/kg každých 12 hodin.

*Novorozenci* dostanou úvodní dávku ve výši 10 mg/kg a pak 7,5 mg/kg každých 12 hodin.

*Kojencům starším než 2 týdny a dětem* se podává 7,5 mg/kg každých 12 hodin nebo 5 mg/kg každých 8 hodin.

Podávání amikacinu nedonošeným a kojencům do 4 týdnů věku je třeba velmi pečlivě zvážit a lze jej podávat pouze ve zcela nezbytných případech, protože v důsledku nezralosti ledvin se prodlužuje poločas amikacinu v séru.

#### **Podávání 1 x denně**

U pacientů s normální funkcí ledvin lze zvážit alternativní dávání. V těchto případech se podává amikacin intravenózně v dávce 15/mg/kg/den u dospělých nebo 20 mg/kg/den u dětí ve věku 4 týdnů nebo starších. Tento režim podávání lze zvážovat u bakteriemie, septikemie, infekcí respiračního traktu, komplikovaných infekcí močového traktu, intraabdominálních infekcí a empiricky u febrilní neutropenie. Pro použití při postižení ostatních orgánů není dostatek informací.

Trvání léčby by nemělo překročit 7-10 dní. U těžkých a komplikovaných infekcí, kde léčba trvá déle než 10 dnů, je nutné znovu zvážit podávání amikacinu a v případě pokračování terapie monitorovat renální, sluchové a vestibulární funkce stejně jako hladinu amikacinu v séru.

#### **Podávání při snížené funkci ledvin**

Podávání amikacinu musí být provázeno bedlivým sledováním klinického stavu i laboratorních hodnot proto, aby bylo možno upravit dávání podle aktuálního stavu pacienta (včetně stavů vyžadujících dialýzu).

***Při snížení clearance kreatininu pod 50 ml/min se nedoporučuje podávat AMIKIN v jediné denní dávce, protože vzhledem k postižení ledvin by tito pacienti byli vystaveni působení vysoké koncentrace amikacinu v séru.*** U pacientů se sníženou funkcí ledvin je třeba při obvyklém dávání 2–3x denně monitorovat vhodnou metodou sérové hladiny amikacinu. U pacientů se sníženou funkcí ledvin se dávání upravuje buď snížením podané dávky při zachování intervalů podávání nebo při podání normálních dávek prodloužením intervalů mezi jednotlivými dávkami. Tato dávkovací schémata musí být použita ve spojení s pečlivým klinickým a laboratorním sledováním pacientů a měla by být podle potřeby upravována včetně modifikace při dialýze.

***Normální dávky s delšími intervaly mezi jednotlivými dávkami:*** Není-li dostupná hodnota clearance kreatininu a pacientův stav je stabilizovaný, lze dávkovací interval v hodinách odhadnout vynásobením hladiny kreatininu (v mg/100ml) číslem 9. Jestliže např. hladina kreatininu je 2 mg/100 ml, pak doporučenou jednotlivou dávku (7,5 mg/kg) je třeba podat každých  $2 \times 9 = 18$  hodin.

***Snížené dávky s fixními intervaly:*** Tam, kde je u pacientů s postižením renálních funkcí nutno zachovat stávající intervaly, dávky musí být sníženy. Doporučuje se monitorování hladiny amikacinu v séru, aby nedošlo k jeho nepřiměřenému zvýšení. Nejsou-li dostupné hodnoty amikacinu v séru, pak hodnoty sérového kreatininu a clearance kreatininu jsou nejspíše dostupným ukazatelem stupně postižení ledvin a vodítkem ke stanovení výše dávek. I za těchto okolností se podává jako úvodní dávka normální zahajovací dávka 7,5 mg/kg. Udržovací dávky, podávané ve 12hodinových intervalech, by měly být sníženy úměrně k poklesu clearance kreatininu:

Udržovací dávka každých 12 hodin =

$$\frac{\text{nalezená clearance kreatininu (ml/min)} \times \text{vypočtená základní dávka v mg}}{\text{normální clearance kreatininu (ml/min)}}$$

Jiné přibližné vodítko pro stanovení sníženého dávkování ve 12hodinových intervalech u pacientů, jejichž vyrovnaná hladina kreatininu je známa, je vydělit normální doporučenou dávku přípravku AMIKIN hodnotou sérového kreatininu pacienta (v mg/100 ml).

Všechny tyto výpočetní přístupy jsou uváděny jen jako všeobecné vodítko tam, kde není dostupné měření hladiny amikacinu v séru a nepředstavují žádná rigidní doporučení.

#### ***Intravenózní infuze:***

Stanovené dávky se podávají v i.v. infuzi po předchozím zředění přípravku AMIKIN z originální lahvičky některým z těchto infuzních roztoků: 5% roztok glukózy; 5% roztok glukózy s 0,2% roztokem chloridu sodného; roztok 5% glukózy s 0,45% chloridu sodného; 0,9% roztok chloridu sodného.

AMIKIN je v koncentraci 0,25 až 5 mg/ml v těchto roztocích při teplotě do 25°C stabilní po dobu 24 hodin. Z důvodu možné toxicity aminoglykosidů nejsou doporučovány žádné fixní dávky, pokud nejsou založeny na tělesné hmotnosti.

Pro použití u dospělých se jednotlivá dávka naředí do 100 až 200 ml sterilního injekčního roztoku např. fyziologického roztoku, 5% dextrózy nebo jiného vhodného roztoku; pro použití v pediatrii se objem vhodně zvolí podle tolerance dítěte.

U dospělých a u starších dětí se jednotlivá dávka podává infuzí trvající 30 až 60 minut. U kojenců je nutno podávat infuzi pomaleji, po dobu 1 až 2 hodiny.

Amikacin by neměl přijít do přímého kontaktu s jinými léky a měl by být podáván odděleně v doporučené dávce a doporučeným způsobem.

#### **4.3 Kontraindikace**

AMIKIN je kontraindikován u pacientů se známou alergií na amikacin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

Kvůli existenci zkřížené alergie mezi aminoglykosidy je AMIKIN kontraindikován u pacientů s hypersenzitivní nebo závažnou toxickou reakcí na podání jakéhokoli aminoglykosidu v anamnéze.

#### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Parenterálně podávaná aminoglykosidová antibiotika vyžadují pečlivé sledování klinického stavu pacientů pro svou potenciální ototoxicitu a nefrotoxicitu. Bezpečnost jejich podávání po dobu delší než 14 dnů nebyla stanovena.

V souvislosti s podáváním aminoglykosidů se neurotoxicita manifestuje jako vestibulární a/nebo oboustranné postižení sluchu. **Riziko ototoxicity aminoglykosidů je vyšší u pacientů s poškozenou funkcí ledvin a u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky nebo u těch, kteří byli léčeni dlouhodobě.** Prvním příznakem bývá ztráta vnímání vysokých tónů, zjistitelná pouze audiometricky. Mohou se objevit závratě způsobené vestibulární lézí. Další příznaky neurotoxicity mohou zahrnovat znečitlivění, brnění, cukání ve svalech a křeče. Riziko ototoxicity aminoglykosidů se zvyšuje při expozici perzistujícím vysokým maximálním koncentracím nebo vysokým koncentracím amikacinu v séru na konci dávkovacího intervalu. Pacienti, u nichž se rozvinulo kochleární nebo vestibulární poškození, nemusí mít žádné příznaky během léčby, které by je upozornily na toxicitu osmého nervu. Kochleární i vestibulární poškození se může objevit až po ukončení terapie jako úplná nebo částečná, ireverzibilní bilaterální hluchota nebo invalidizující závratě. Ototoxicita vyvolaná aminoglykosidy je obvykle ireverzibilní.

Aminoglykosidy jsou potenciálně nefrotoxické. **Riziko nefrotoxicity je vyšší u pacientů s poškozenou renální funkcí, u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky nebo u těch, kteří jsou léčeni dlouhodobě.**

Funkce ledvin a funkce n. vestibulocochlearis musejí být pečlivě monitorovány zejména u pacientů se známým nebo suspektním poškozením ledvin před zahájením terapie a také u těch pacientů, jejichž ledvinové funkce jsou normální, ale kteří vykazují známky renální dysfunkce v průběhu léčby. Sérové koncentrace amikacinu by se měly monitorovat tam, kde je to možné, aby byly zajištěny adekvátní hodnoty a aby se zabránilo možným toxickým hodnotám. Moč by měla být vyšetřena na specifickou váhu moči, albuminurii a přítomnost buněk nebo válců. Pravidelně by se měly měřit BUN, sérový kreatinin nebo clearance kreatininu. Tam, kde to dovoluje věk pacienta, doporučuje se opakované audiometrické vyšetření, hlavně u pacientů, jimž hrozí vysoké riziko. Příznaky ototoxicity (tinitus,

ztráta sluchu, točení hlavy, závratě) nebo nefrotoxicity vyžadují úpravu dávkování nebo úplné přerušeni léčby.

Souběžnému a/nebo následnému parenterálnímu, perorálnímu nebo lokálnímu podávání jiných neurotoxických nebo nefrotoxických přípravků hlavně bacitracinu, cisplatiny, amfotericinu B, cefaloridinu, paromomycinu, viomycinu, polymyxinu B, kolistinu, vankomycinu a jiných aminoglykosidových antibiotik je třeba se vyvarovat. Z ostatních faktorů, zvyšujících riziko toxicity aminoglykosidů, se uvádí pokročilý věk a dehydratace.

Souběžnému podávání přípravku AMIKIN se silnými diuretiky (kyselina etakrynová nebo furosemid) je třeba se vyhnout, jelikož samotná diuretika mohou vyvolat ototoxicitu. Kromě toho při parenterálním podání mohou diuretika zvýšit toxicitu aminoglykosidů pozměněním koncentrace antibiotik v séru a tkáních.

Byl popsán vznik akutní svalové blokády a respirační paralýzy po parenterální aplikaci, při proplachování v průběhu ortopedických či břišních výkonů nebo při místní léčbě empyému, stejně jako po perorálním podání aminoglykosidů. Na možnost vzniku dechové paralýzy je nutné pamatovat při podání aminoglykosidů bez ohledu na způsob podání zvláště při současném podávání anestetik, nervosvalových blokátorů (tubokurarin, sukcylnylcholin, dekametonium) nebo u pacientů dostávajících masivní krevní transfuze s citrátem. Objeví-li se nervosvalová blokáda, může ji upravit i.v. podání kalciových solí, ale většinou vyžaduje mechanickou podporu ventilace.

AMIKIN obsahuje hydrogensířičitan sodný, který může u vnímavých jedinců vyvolat alergické projevy, i velmi vážné, život ohrožující anafylaktické reakce, anebo méně závažné astmatické stavy. Výskyt těchto stavů v běžné populaci je málo častý a pravděpodobně není vysoký. Častěji se objevuje u astmatiků.

Aminoglykosidy se při místní aplikaci v rámci chirurgického výkonu absorbují rychle a téměř úplně (s výjimkou močového měchýře). V souvislosti s irigací operačního pole aminoglykosidovými preparáty (bez ohledu na jeho rozsáhlost) byl zaznamenán vznik ireverzibilní hluchoty, selhání ledvin a smrti způsobené neuromuskulární blokádou.

Vzhledem k závažnosti možných následků je nutné se vyhnout současnému či následnému celkovému, ale i lokálnímu podávání jiných ototoxických či nefrotoxických látek kvůli možným aditivním účinkům. Zvýšená nefrotoxicita byla zaznamenána během souběžného parenterálního podání aminoglykosidových antibiotik a cefalosporinů. Souběžné podání cefalosporinů může neopodstatněně zvýšit naměřené hodnoty kreatininu v séru.

### ***Ototoxicita***

Viz Zvláštní upozornění výše

### ***Nefrotoxicita***

Během léčby musí být pacient dobře hydratován. Funkce ledvin musí být pečlivě monitorována obvyklými metodami před zahájením terapie a denně v průběhu léčby. Objeví-li se v průběhu léčby známky renální dysfunkce, jako je např. zvýšené množství elementů v moči (erytrocyty, leukocyty, válce), albuminurie, pokles clearance kreatininu, snížení specifické váhy moči, zvýšení dusíku močoviny, sérového kreatininu nebo oligurie, vyžaduje to vždy snížení dávky. Zvyšuje-li se azotemie nebo dochází-li k progresivnímu poklesu objemu moči, je nutné léčbu ukončit.

Zvlášť důležité je sledování ledvinných funkcí u starších pacientů, kteří mohou mít sníženou funkci ledvin neodhalenou rutinními testy, jako je BUN nebo sérový kreatinin. Průkaznější je vyšetření clearance kreatininu. Monitorování renálních funkcí u starších pacientů léčených aminoglykosidy je obzvlášť důležité.

### ***Neurotoxicita***

Možnost vzniku neuromuskulární blokády a dechové paralýzy by se měla zvážit při souběžném podání amikacinu s anestetiky nebo nervosvalovými blokátory. Objeví-li se nervosvalová blokáda, může ji upravit podání kalciových solí.

Podávání aminoglykosidů pacientům se svalovým onemocněním, jako je např. myastenien gravis nebo parkinsonismus, vyžaduje zvláštní opatrnost, protože na nervosvalová spojení působí obdobně jako kurare a mohou zhoršit svalovou slabost.

### **Jiné**

Stejně jako u jiných antibiotik může použití amikacinu vést k přerůstání necitlivých mikroorganismů, což vyžaduje zahájení vhodné léčby.

*In vitro* může ve směsi aminoglykosidových antibiotik s  $\beta$ -laktamovými antibiotiky (peniciliny nebo cefalosporiny) dojít k signifikantní vzájemné inaktivaci. Snížení sérové hladiny se může také objevit, je-li aminoglykosid nebo lék penicilinového typu podáván *in vivo* oddělenými cestami. Inaktivace aminoglykosidů je klinicky významná pouze u pacientů s těžce poškozenou funkcí ledvin. Inaktivace může pokračovat i v odebraných vzorcích tělesných tekutin, určených ke stanovení aktivity aminoglykosidu, proto ke stanovení relevantních výsledků vyžadují tyto vzorky co nejrychlejší zpracování, zmrazení nebo ošetření  $\beta$ -laktamázou.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Protibakteriální účinnost se zvyšuje v kombinacích amikacinu (inhibujícího syntézu proteinů) a penicilinů se širokým spektrem nebo odpovídajících cefalosporinů (inhibujících syntézu buněčné stěny i u gramnegativních bakterií).

Toxicitu amikacinu zvyšuje současné anebo následné podání nedlouho po ukončení amikacinové terapie těchto látek: jakýchkoli jiných aminoglykosidových antibiotik; dalších ototoxických nebo nefrotoxických látek (např. bacitracinu, cisplatinu, amfotericinu B, vankomycinu, cefaloridinu, paromomycinu, viomycinu, polymyxinu B, kolistinu); silných diuretik (např. furosemidu, kys. etakrynové), jež samy o sobě mohou působit ototoxicky; navíc při i.v. podání mohou zvyšovat toxicitu aminoglykosidů tím, že mění koncentraci antibiotika v séru a tkáních.

### **4.6 Těhotenství a kojení**

Aminoglykosidy včetně amikacinu prostupují placentou, a proto mohou způsobit poškození plodu, jsou-li podány těhotné ženě. Jsou známy případy úplně ireverzibilní, bilaterální, kongenitální hluchoty dětí, jejichž matky v průběhu gravidity dostávaly streptomycin. Ačkoli po jiném aminoglykosidovém antibiotiku než po streptomycinu žádné vážné poruchy plodu nebo novorozence nebyly zaznamenány, možnost poškození nelze vyloučit.

V pokusech na potkanech a myších nebyly nalezeny poruchy fertility ani poškození plodu amikacinem. Pro hodnocení účinku na plod u člověka neexistují žádné studie, nicméně graviditu je třeba považovat za relativní kontraindikaci podávání amikacinu. Je-li žena léčená amikacinem těhotná nebo dojde-li k otěhotnění v průběhu léčby, je nutno ženu upozornit na možné riziko pro plod. O prostupu amikacinu do mléka není nic známo. Obecně však platí, že podávání léků je relativní kontraindikací kojení, protože řada z nich do mateřského mléka prostupuje a může být pro kojence potenciálním rizikem.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pokud amikacin nevyvolal poruchy vestibulárního aparátu, lze jej považovat s tohoto hlediska za bezpečný. Vzhledem k velice nízké frekvenci těchto poruch je nepříznivé ovlivnění nepravděpodobné.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Všechny aminoglykosidy mohou působit ototoxicky, nefrotoxicky nebo vyvolat neuromuskulární blokádu. (Viz bod 4.4.)

Nežádoucí účinky jsou častější u pacientů s poruchou renálních funkcí, při současné léčbě jinými ototoxickými či nefrotoxickými léky nebo při dlouhotrvající léčbě, eventuálně při podávání vyšších dávek než jsou dávky doporučené.

**Neurotoxická - ototoxická:** mohou vést ke ztrátě sluchu, poruchám rovnováhy nebo obojímu.

Amikacin primárně ovlivňuje sluchové funkce. Prvním příznakem kochleárního poškození bývá ztráta vnímání vysokých tónů, která předchází ztrátě sluchu a je zjištělná pouze audiometricky.

**Neurotoxická - nervosvalová blokáda:** akutní svalová paralýza a apnoe se mohou objevit jako následek léčby aminoglykosidy.

**Nefrotoxická:** může se projevit zvýšením sérového kreatininu, albuminurií, přítomností elementů v moči, azotémií a oligurií. Poruchy renálních funkcí jsou obvykle reverzibilní a po vysazení terapie se upravují.

V rámci postmarketinkových studií byly u amikacinu, zaznamenány případy toxické nefropatie a akutního selhání ledvin.

**Ostatní:** vzácně byly v souvislosti s léčbou amikacinem zaznamenány vyrážka, horečka, bolesti hlavy, parestézie, třes, nauzea a zvracení, eozinofilie, artralgie, anemie, hypotenze a snížené hodnoty magnesia. Anafylaktická odpověď (anafylaktická reakce, anafylaktický šok a anafylaktoidní reakce), bronchospasmus, hypersenzitivita, svědění a kopřivka byly pozorovány v průběhu postmarketinkového sledování.

Po nitrooční aplikaci amikacinu byl zaznamenán vznik makulárního infarktu, občas vedoucího k trvalé ztrátě zraku.

Následující tabulka dle MedDra databáze obsahuje všechny zaznamenané nežádoucí účinky dle orgánové klasifikace a jejich frekvenci dle následujících kategorií: velmi časté (>1/10), časté (>1/100, <1/10), méně časté (>1/1000, <1/100), vzácné (>1/10000, <1/1000), velmi vzácné (<1/10000) a neznámé (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třídy orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>MedDRA terminologie</b>
<i>Poruchy krve a lymfatického systému</i>	Vzácné	Anémie, eozinofilie
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Není známo	Anafylaktická odpověď (anafylaktická reakce, anafylaktický šok a anafylaktoidní reakce), hypersenzitivita
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Vzácné	Hypomagnesemie
<i>Poruchy nervového systému</i>	Není známo	Paralýza, poruchy rovnováhy
	Vzácné	Třes, parestézie, bolest hlavy
<i>Poruchy oka</i>	Vzácné	Slepota, infarkt retiny
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	Není známo	Hluchota, neurosenzorická hluchota
<i>Cévní poruchy</i>	Vzácné	Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	Není známo	Apnoe, bronchospasmus
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	Vzácné	Nauzea, zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	Vzácné	Vyrážka
	Není známo	Svědění, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	Vzácné	Artralgie
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	Není známo	Akutní selhání ledvin, toxická nefropatie, oligurie zvýšení krevního kreatininu, albuminurie, azotemie, červené krvinky v moči, bílé krvinky v moči, buňky v moči

#### **4.9 Předávkování**

Při těžkém předávkování nebo toxické reakci pomůže odstranit amikacin z krve peritoneální dialýza nebo hemodialýza. U novorozenců je efektivnější výměnná transfuze krve. Hladiny amikacinu jsou také snižovány v průběhu kontinuální arteriovenózní hemofiltrace.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: aminoglykosidové antibiotikum

ATC kód: J01G B06

Amikacin je semi-syntetické aminoglykosidové antibiotikum se širokým spektrem odvozené od kanamycinu a s rychlým nástupem baktericidního účinku převážně proti gram-negativním bakteriím. Působí inhibicí proteosyntézy vnímavých mikroobů; vazbou na ribozomy vyvolá "chybné čtení" mRNA.

Vnímavé gram-negativní bakterie jsou kmeny *Pseudomonas sp.*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus sp.* (indol-pozitivní i indol-negativní), *Klebsiella sp.*, *Enterobacter - Serratia sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Providencia sp.*

Ze skupiny gram-pozitivních mikroobů je vůči amikacinu nejcitlivější *Staphylococcus sp.*, a to kmeny jak produkující, tak i neprodukující penicilinázu i kmeny rezistentní vůči methicilinu.

Vůči amikacinu jsou citlivé i četné kmeny rezistentní vůči některým jiným aminoglykosidům; rezistence vůči amikacinu je u prvotně citlivých kmenů velmi vzácná a objevuje se teprve po několikaletém používání a jen v nízkém procentu ve srovnání s jinými aminoglykosidy.

Necitlivé jsou: *Streptococcus sp.*, *Pneumococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Meningococcus sp.*, *Legionella sp.*, anaerobní bakterie včetně *Bacteroides sp.* a *Clostridium difficile*, *Chlamydia sp.* a *Mykoplasma sp.*

O účincích na makroorganismy viz body 4.4 a 4.6.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U normálních dospělých jedinců je průměrný biologický poločas lehce přes 2 hodiny s průměrným celkovým distribučním objemem 24 l. Vazba na sérové proteiny se pohybuje od 0 do 11%, renální clearance je 94 ml/min u jedinců s normální renální funkcí. Amikacin je primárně vylučován glomerulární filtrací. Pacienti s poruchami renálních funkcí nebo s narušenou glomerulární filtrací vylučují látku pomaleji, čímž se prodlužuje její biologický poločas. Je proto zapotřebí pečlivě monitorovat renální funkce a v závislosti na výsledcích příslušně upravovat dávkovací schéma.

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.

Amikacin dobře proniká do orgánů a sekretů; v cerebrospinálním moku dosahuje 10% až 20% hladiny v plazmě, při meningitidách až 50 %. Proniká placentární bariérou, ve fetální plazmě dosahuje až 16 % maximální koncentrace mateřské plazmy, poločas ve fetálním oběhu je 3,7 hodin.

O přestupu do mateřského mléka chybí údaje.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Preklinická data i klinické zkoušky svědčí pro nižší nefrotoxicitu amikacinu ve srovnání s gentamicinem, sisomycinem a tobramycinem. Dlouhodobé kancerogenní studie na zvířatech k zhodnocení kancerogenního potenciálu nebyly provedeny a mutagenita nebyla hodnocena. Amikacin podávaný potkanům v dávkách desetkrát přesahujících denní lidskou dávku neovlivnil fertilitu samic nebo samců.

O účinku na plod a fertilitu viz bod 4.6.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogensířičitan sodný, dihydrát citronanu sodného, kyselina sírová 95% (k úpravě pH), voda na injekci.

### 6.2 Inkompatibility

AMIKIN se zásadně nepodává v infuzi společně s jiným lékem, musí být aplikován odděleně. Ředí se výše uvedenými roztoky (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání).

Doporučuje se vizuálně zkontrolovat roztok na přítomnost cizorodých částic nebo změnu barvy před jeho podáním.

### 6.3 Doba použitelnosti

V neporušeném obalu: 3 roky

Po naředění v běžných infuzních roztocích (viz bod 4.2) na koncentrace 0,25 – 5,0 mg/ml (tj. 0,25% - 0,5%) za teploty do 25° C je roztok použitelný 24 hodin.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25° C.

Amikin je dodáván ve formě bezbarvého roztoku, který nevyžaduje uchovávání v chladničce. Je stabilní při doporučené kontrolované teplotě do doby použitelnosti uvedené na obalu.

#### **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Zapertlovaná injekční lahvička z bezbarvého skla., pryžová zátka, Al kryt, PP chránič (500 mg/2 ml modrý a 1 g/4 ml šedý), krabička.

##### **Velikost balení:**

1x 2 ml/500mg, 10x 4 ml/1g, 1x 4 ml/1g

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Návod k užití přípravku, zacházení s ním**

Pro i.v. infuzi se AMIKIN ředí v běžných infuzních roztocích, uvedených v bodě 4.2.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Praha, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

AMIKIN 500 mg: 15/124/81-A/C

AMIKIN 1 g: 15/124/81-B/C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

2.4. 1981/ 20.2. 2008

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

3.6.2009