

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infuzní roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 5 mg amikacinu (ve formě amikacin disulfátu).

Jedna lahev s 50 ml obsahuje 250 mg amikacinu.

Jedna lahev se 100 ml obsahuje 500 mg amikacinu.

Jedna lahev s 200 ml obsahuje 1000 mg amikacinu.

#### Pomocné látky se známým účinkem

Jeden ml obsahuje také 3,54 mg sodíku (což odpovídá 0,154 mmol sodíku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, bezbarvý vodný roztok

pH: 3,5–5,5

Osmolalita: 270–330 mosmol/kg

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Amikacin Fresenius Kabi je indikován k léčbě následujících těžkých infekcí u dospělých, dospívajících a dětí (včetně novorozenců), když jsou jiné antimikrobiální látky neúčinné (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 Fresenius Kabi 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 Fresenius Kabi se obvykle podává v kombinaci s ostatními vhodnými antibiotiky, tak aby bylo pokryto bakteriální spektrum vyvolávající tuto infekci.

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

*Dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin*

Dospělí a dospívající starší 12 let (těl. hm. přesahuje 33 kg)

Doporučené intravenózní dávkování pro dospělé a dospívající s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  ml/min) je 15 mg/kg těl. hm./den, což může být podáno jako jedna dávka nebo rozděleně ve dvou stejných dávkách, tj. 7,5 mg/kg těl. hm. každých 12 hodin.

Celková denní dávka nemá překročit 1,5 g. Při endokarditidě a u pacientů s febrilní neutropenií se podává dvakrát denně, jelikož podpůrná data pro podávání v jedné dávce denně jsou nedostatečná.

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

Doporučené intravenózní dávkování (v podobě pomalé intravenózní infuze) pro děti a dospívající s normální funkcí ledvin je 15–20 mg/kg těl. hm./den, které mohou být podány jako 15–20 mg/kg těl. hm. jednou denně nebo 7,5 mg/kg těl. hm. každých 12 hodin. U endokarditidy a pacientů s febrilní neutropenií se podává dvakrát denně, jelikož podpůrná data pro podávání jedné dávky denně nejsou dostatečná.

Novorozenci (0–27 dní):

Po úvodní nárazové dávce 10 mg/kg těl. hm. se podává 7,5 mg/kg těl. hm. každých 12 hodin (viz body 4.4 a 5.2).

Nedonošení novorozenci:

Doporučená dávka pro předčasně narozené je 7,5 mg/kg těl. hm. každých 12 hodin (viz body 4.4 a 5.2).

Infuzní objemy u pacientů s normální funkcí ledvin:

Amikacin 5 mg/ml													
	Tělesná hmotnost												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacin v mg/kg těl. hm.													
<b>7,5</b>	3,75 ml	7,50 ml	15,00 ml	18,75 ml	30,00 ml	45,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	90,00 ml	105,00 ml	120,00 ml	135,00 ml	150,00 ml
<b>10</b>	5,00 ml	10,00 ml	20,00 ml	25,00 ml	40,00 ml	60,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	120,00 ml	140,00 ml	160,00 ml	180,00 ml	200,00 ml
<b>15</b>	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml
<b>20</b>	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml

Přesnost dávkování se zvyšuje, podává-li se přípravek Amikacin Fresenius Kabi infuzní pumpou.

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 bakteriemi *Pseudomonas*, *Acinetobacter* nebo *Enterobacteriales* 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

Celkové trvání léčby je omezeno, v závislosti na závažnosti infekce na 7-10 dnů. Při závažných a komplikovaných infekcích, kdy léčba amikacinem přesáhne 10 dnů, má být vhodnost léčby amikacinem znovu vyhodnocena, jelikož eventuální pokračování léčby vyžaduje rovněž monitorování hladiny amikacinu v séru a sledování renálních a audiovestibulárních funkcí.

Pacienti s infekcemi vyvolanými citlivými mikroorganismy by měli na léčbu podle doporučeného dávkovacího režimu zareagovat během 24–48 hodin. Pokud se během tří až pěti dnů neobjeví žádná klinická odpověď, je třeba zvážit alternativní léčbu.

#### Monitorování koncentrace léčiva

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

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

Koncentrace amikacinu v séru má být monitorována druhý nebo třetí den po zahájení léčby a poté dvakrát týdně a po změně dávky (viz bod 4.4). Vzoroky krve se odeberou na konci dávkovacího intervalu (nejnižší hladina) a 30–90 minut po ukončení infuze (vrcholová hladina). V případě opakovaných denních dávek nemá maximální hladina překročit 30–35 µg/ml. Minimální hladina má být menší než 10 µg/ml. Pro režimy dávkování jednou denně mají být zváženy 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 úvodní dávka amikacinu 7,5 mg/kg těl. hm. Interval dávkování pro jednotlivé pacienty se vypočítá jako 9násobek hladiny kreatininu v séru. Pokud je například koncentrace kreatininu 2 mg/100 ml, musí se každých 2x9=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) x amikacin 7,5 mg/kg těl. hm.

Jako vodítka 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 změn. 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

Pouze intravenózní podání.

Amikacin Fresenius Kabi má být podán pouze intravenózní infuzí. Preferovaná délka podání je 30 minut, ale může být až 60 minut.

#### Zvláštní doporučení pro intravenózní podání u pediatrických pacientů

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

V případě, že je doporučeno naředění u pediatrických pacientů, infuzní roztok se připraví přidáním požadované dávky do stejného množství (ředění 1 + 1) jednoho z rozpouštědel uvedených v bodě 6.6, čímž se získá 0,25% roztok (2,5 mg/ml) amikacinu (viz bod 6.6).

Objemy infuze naředěného roztoku amikacinu o koncentraci 2,5 mg/ml:

Naředěno na koncentraci amikacinu 2,5 mg/ml													
	Tělesná hmotnost												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Amikacin v mg/ těl. hm.													
7,5	7,50 ml	15,00 ml	30,00 ml	37,50 ml	60,00 ml	90,00 ml	120,00 ml	150,00 ml	180,00 ml	210,00 ml	240,00 ml	270,00 ml	300,00 ml
10	10,00 ml	20,00 ml	40,00 ml	50,00 ml	80,00 ml	120,00 ml	160,00 ml	200,00 ml	240,00 ml	280,00 ml	320,00 ml	360,00 ml	400,00 ml
15	15,00 ml	30,00 ml	60,00 ml	75,00 ml	120,00 ml	180,00 ml	240,00 ml	300,00 ml	360,00 ml	420,00 ml	480,00 ml	540,00 ml	600,00 ml
20	20,00 ml	40,00 ml	80,00 ml	100,00 ml	160,00 ml	240,00 ml	320,00 ml	400,00 ml	480,00 ml	560,00 ml	640,00 ml	720,00 ml	800,00 ml

### 4.3 Kontraindikace

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

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

##### Neuro-/ototoxicita

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

Další projevy neurotoxikity 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 varovali před rozvojem toxického účinku na vestibulokochleární nerv, a po vysazení léčivého přípravku se může objevit úplná nebo částečná ireverzibilní bilaterální hluchota nebo vertigo. Ototoxicita vyvolaná aminoglykosidy je obvykle ireverzibilní.

Použití amikacinu má být důkladně zváženo u pacientů s anamnézou alergie na aminoglykosidy nebo u pacientů, kteří mohou mít subklinické poškození ledvin nebo vestibulokochleárního nervu vyvolané předchozím podáním nefrotoxických a/nebo ototoxických látek, protože toxicita může být aditivní. U těchto pacientů má být amikacin podáván pouze tehdy, jestliže podle názoru lékaře převáží terapeutické výhody nad potenciálními riziky.

U pacientů s mutacemi mitochondriální DNA (zejména substitucí nukleotidů 1555 A za G v genu 12S rRNA) existuje zvýšené riziko ototoxicity, a to i v případě, že se hladiny aminoglykosidů v séru během léčby pohybují v doporučeném rozmezí. U těchto pacientů je třeba zvážit alternativní možnosti léčby. U pacientů s rodinnou anamnézou příslušných mutací nebo hluchoty vyvolané aminoglykosidy je třeba před podáním zvážit alternativní léčbu nebo provedení genetických testů.

##### Renální toxicita

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

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

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

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

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

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

#### Další

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 léčivý přípravek obsahuje 177/354/708 mg sodíku v 50/100/200 ml, což odpovídá 8,85/17,7/35,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

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

Synergický antibakteriální účinek je výsledkem kombinace s beta-laktamovými antibiotiky.

Současné nebo následné podávání a systémové nebo topické 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 nefrotoxickými látkami:

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

Je-li amikacin kombinován s potenciačně 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. 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).

Ke snížení sérové aktivity může dojít, pokud je léčivý přípravek typu aminoglykosidu nebo penicilinu podáván *in vivo* separátními formami podání.

*Při podávání aminoglykosidů s bisfosfonáty existuje zvýšené riziko hypokalcemie.*

*Současně podávaný thiamin (vitamin B1) může být zničen reaktivním hydrogensířičitanem sodným v přípravku amikacin-disulfát.*

U novorozenců může indomethacin zvýšit plazmatické koncentrace amikacinu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Údaje o podávání aminoglykosidů těhotným ženám jsou omezené. Aminoglykosidy mohou vyvolat poškození plodu. Aminoglykosidy prostupují placentou a byly hlášeny případy úplné, ireverzibilní, bilaterální kongenitální hluchoty u dětí, jejichž matky dostávaly během těhotenství streptomycin. Ačkoliv nežádoucí účinky na plod nebo novorozence nebyly hlášeny u žen léčených jinými aminoglykosidy, možnost poškození existuje. Používá-li se amikacin v těhotenství nebo dojde-li během léčby k otěhotnění, pacientka má být informována o možném riziku pro plod.

Přípravek Amikacin Fresenius Kabi 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 dohledem (viz bod 4.4).

Amikacin má být podáván těhotným ženám nebo novorozencům pouze, když je to nezbytně nutné a pod lékařským dohledem (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 Fresenius Kabi.

### Fertilita

Ve studiích reprodukční toxicity u myší 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 méně častá u pacientů léčených amikacinem a je obvykle reverzibilní po vysazení léčivého přípravku.

### Důležité poznámky k léčbě:

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 rovnovážné ústrojí před, během a po léčbě. Je třeba udržovat adekvátní hydrataci a zabezpečit adekvátní tvorbu moči. Je třeba monitorovat koncentraci léčivé látky v séru u pacientů 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 (≥1/10 pacientů)
- časté (≥1/100 až <1/10 pacientů)
- méně časté (≥1/1 000 až <1/100 pacientů)
- vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000 pacientů)
- velmi vzácné (<1/10 000 pacientů)
- není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)

<i>Infekce a infestace:</i>
Vzácné: 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: Hypersenzitivní reakce <sup>3</sup>
Velmi vzácné: Anafylaktický šok
Není známo: Zkřížená reakce mezi aminoglykosidy
<i>Poruchy metabolismu a výživy:</i>
Vzácné: Hypomagnesemie
<i>Poruchy nervového systému:</i>
Méně časté: Závratě <sup>1</sup> , vertigo <sup>1</sup>
Vzácné: Bolest hlavy, migréna, parestezie, tremor
<i>Poruchy oka:</i>
Méně časté: Nystagmus <sup>1</sup>
Vzácné: Slepota <sup>5</sup> , infarkt sítnice <sup>5</sup>
<i>Poruchy ucha a labyrintu:</i>
Méně časté: Tinitus <sup>1</sup> , tlak v uších <sup>1</sup> , porucha sluchu <sup>1</sup>
Velmi vzácné: Hluchota <sup>1</sup>
<i>Cévní poruchy:</i>
Vzácné: Hypotenze
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:</i>
Vzácné: Respirační deprese <sup>4</sup>
Velmi vzácné: Respirační paralýza <sup>4</sup>
Není známo: Apnoe, bronchospasmus
<i>Gastrointestinální poruchy:</i>
Méně časté: Nauzea <sup>1</sup>
Vzácné: Zvracení
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>
Vzácné: Kožní vyrážka, exantém, pruritus, kopřivka (hypersenzitivní reakce) <sup>3</sup>
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:</i>

Vzácné:	Artralgie
Velmi vzácné:	Neuromuskulární blokáda
<i>Poruchy ledvin a močových cest:</i>	
Méně časté:	Poškození renálních tubulů <sup>2</sup> , poškození ledvin <sup>2</sup>
Velmi vzácné:	Toxická nefropatie, akutní renální selhání
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:</i>	
Vzácné:	Horečka související s léčivem <sup>3</sup>
<i>Vyšetření:</i>	
Vzácné:	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy (mírné a přechodné)

#### Další informace o jednotlivých nežádoucích účincích:

<sup>1</sup> Tyto účinky byly patrné zejména při překročení doporučené denní dávky, u léčby trvající více než 10 dní, nebo při nedostatečném snížení dávky u pacientů s poruchou funkce ledvin. 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.

<sup>2</sup> Mezi další méně časté nežádoucí účinky patří poškození renálních kanálků s poškozením ledvin. Mechanismus poškození ledvin zahrnuje akumulaci v lysozomech, inhibici fosfolipázy a nekrózu tubulárních buněk po opakovaném podání amikacinu. Dávkování jednou denně může snížit riziko nefrotoxicity. Poškození ledvin je reverzibilní v různé míře, ale zhoršuje riziko akumulace, 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.

<sup>3</sup> Vzácné nežádoucí účinky jsou hypersenzitivní reakce, jako jsou exantém, svědění, kopřivka a horečka.

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

<sup>5</sup> Amikacin není určen pro intravitreální aplikaci. Po intravitreálním podání (injekce do oka) byly nahlášené 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 prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 49/48  
 100 00 Praha 10  
 e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

#### **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(y) rezistence

Rezistence na amikacin se může vyvinout následujícími mechanismy:

- Enzymatickou inaktivací: nejrozšířenější mechanismus vzniku rezistence je enzymatická modifikace aminoglykosidových molekul. Ty jsou zprostředkovány acetyltransferázami, fosfotransferázami nebo nukleotidyltransferázami, které jsou především zakódovány v plasmidech. U amikacinu byla vzhledem k jeho rezistenci k degradaci enzymy inaktivujícími aminoglykosidy prokázána účinnost proti mnoha druhům bakterií rezistentním k aminoglykosidům.
- Snížením penetrace a aktivním odtokem: Tento mechanismus rezistence je pozorován u *Pseudomonas aeruginosa*. Nejnovější údaje naznačují vznik podobného mechanismu rezistence u *Acinetobacter* spp.
- Alterace cílové struktury: Pouze občas jsou jako příčina rezistence pozorovány modifikace ribozomů.

Vznik rezistence během léčby je neobvyklý. Částečně zkřížená rezistence mezi amikacinem a ostatními aminoglykosidy existuje.

#### Hraniční hodnoty testování citlivosti

European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) amikacinu:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](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 pro vybrané druhy, žádoucí je získání informací o lokální rezistenci, zejména při léčbě závažných infekcí. V případě potřeby je třeba vyžádat si vyjádření experta, pokud lokální prevalence rezistence je taková, že použití léku je přinejmenším u některých typů infekce sporný.

<b>Obecně citlivé druhy</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> <sup>°</sup>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Acinetibacter 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> <sup>°</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Salmonella enterica (salmonelová enteritida)</i> <sup>°</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>°</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
<b>Druhy, u nichž může získaná rezistence představovat problém</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Přírozně rezistentní mikroorganismy</b>
<b><i>Aerobní grampozitivní mikroorganismy</i></b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<b><i>Aerobní gramnegativní mikroorganismy</i></b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Anaeroby</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<b>Ostatní mikroorganismy</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

<sup>1</sup> 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 Farmakologické vlastnosti

### *Absorpce*

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

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

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

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

### *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 zanícených mozkových blan. Zdravými mozkovými blanami pronikne přibližně 10–20 % sérové koncentrace, což se při zánětu mozkových blan může zvýšit až na 50 %.

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

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

### *Biotransformace*

Amikacin není v lidském těle metabolizován.

### *Eliminace*

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

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

### *Pediatrická populace*

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

### *Intravenózní podání*

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

V jediné studii u novorozenců (1–6 dnů věku 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 byl 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 podávání každých 12 hodin u všech těchto skupin nevykazovalo po 5 dnech akumulaci.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Nebyly provedeny 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

Chlorid sodný

Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

Voda pro injekci

### 6.2 Inkompatibility

Přípravek Amikacin Fresenius Kabi je svým složením určen k přímému použití a nesmí být mísen s žádnými jinými léčivými přípravky (kromě těch uvedených v těch 6.6), ale musí být podávány samostatně, v souladu s doporučeným dávkováním a způsobem podání.

V žádném případě nesmějí být aminoglykosidy míseny v infuzním roztoku s beta-laktamovými antibiotiky (např. peniciliny, cefalosporiny), protože mohou vyvolat chemicko-fyzikální inaktivaci druhé složky kombinace.

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

Inaktivace při smísení aminoglykosidů a beta-laktamových antibiotik může také přetrvávat při odběru vzorků k měření sérových hladin antibiotik a může vést k značnému podhodnocení s chybami v dávkování a následným rizikem toxicity. Vzorky musí být zpracovány rychle a musí být umístěny na led nebo musí být přidána beta-laktamáza.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Doba použitelnosti roztoku (po prvním otevření/naředění):

Chemická a fyzikální stabilita před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při 25 °C a 2 až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání před použitím po otevření/naředění jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud metoda otevření/naředění neproběhla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

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

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

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

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Infuzní roztok je dodáván v lahvích z polyethylenu s nízkou hustotou uzavřených víčkem s pryžovou zátkou, která umožňuje vsunutí jehly.

Velikost balení: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml a 10 x 200 ml infuzního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Před podáním se musí roztok zkontrolovat zrakem, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy. Používejte pouze čiré roztoky bez částic.

Roztok musí být podáván sterilním setem za použití aseptické techniky. Infuzní set s roztokem musí být připraven tak, aby se zabránilo vniknutí vzduchu do systému.

Nepoužitý roztok musí být zlikvidován.

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

Amikacin Fresenius Kabi je kompatibilní s následujícími infuzními roztoky:

- Ringerův roztok
- Hartmannův roztok (Ringer-laktát)
- 0,9% infuzní roztok chloridu sodného (9 mg/ml)
- 5% infuzní roztok glukosy (50 mg/ml)
- 10% infuzní roztok glukosy (100 mg/ml)

#### **Pokyny pro ředění**

K dosažení koncentrace amikacinu 2,5 mg/ml musí být příslušné množství (v ml) přípravku Amikacinu Fresenius Kabi požadované dávky smíšeno s identickým množstvím jednoho z výše uvedených infuzních roztoků.

Další informace viz bod 4.2.

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

Fresenius Kabi s.r.o., Na Strži 1702/65, Nusle, 140 00 Praha 4, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

15/200/18-C

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

Datum první registrace: 9.4.2020

Datum posledního prodloužení registrace: 4. 7. 2024

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

29. 8. 2025