Effective

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amikacin B. Braun 5 mg/ml infuzní roztok
Amikacin B. Braun 10 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amikacin B. Braun 5 mg/ml infuzní roztok pro i.v. podání
Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 5 mg amikacinu ve formě amikacin-disulfátu.
Jedna lahvička se 100 ml obsahuje 500 mg amikacinu (ve formě amikacin-disulfátu).

Amikacin B. Braun 10 mg/ml infuzní roztok pro i.v. podání
Jeden ml infuzního roztoku obsahuje 10 mg amikacinu ve formě amikacin-disulfátu.
Jedna lahvička se 100 ml obsahuje 1000 mg amikacinu (ve formě amikacin-disulfátu).

Pomocné látky se známým účinkem:

Ve 100 ml je vždy obsaženo 15 mmol (354 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.
Čirý, bezbarvý, vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K léčbě těžkých infekcí vyvolaných bakteriemi citlivými na amikacin (viz bod 5.1), když jsou méně toxická antimikrobiální agens neúčinná:
- nozokomiálních infekcí dolních cest dýchacích, včetně závažné pneumonie,
- intraabdominálních infekcí, včetně peritonitidy,
- komplikovaných a rekurentních infekcí močových cest,
- infekcí kůže a měkkých tkání, včetně infekcí špatně se hojících ran,
- bakteriální endokarditidy,
- pooperačních intraabdominálních infekcí.

Přípravek Amikacin B. Braun 5 mg/ml a 10 mg/ml, infuzní roztok 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.

Přípravek Amikacin B. Braun 5 mg/ml a 10 mg/ml, infuzní roztok se obvykle podává v kombinaci s ostatními vhodnými antibiotiky, tak aby bylo pokryto bakteriální spektrum, vyvolávající tuto infekci.

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

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Přesnost dávkování se zvyšuje, podává-li se přípravek Amikacin B. Braun 5 mg/ml a 10 mg/ml, infuzní roztok pomocí infuzní pumpy.

Aby nedošlo k předávkování, zejména u dětí, má být zvolena co nejvíce odpovídající dostupná síla přípravku.

Sledování koncentrace přípravku

Stav funkce ledvin je třeba odhadnout změřením koncentrace sérového kreatininu nebo výpočtem clearance endogenního kreatininu. Močovinový dusík v krvi (blood urea nitrogen (BUN)) je pro tento účel mnohem méně spolehlivý. Během léčby je třeba pravidelně opakovat hodnocení funkce ledvin.
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) nad 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.
U pacientů s poruchou funkce ledvin se důrazně doporučuje sledování plazmatických koncentrací.

Délka léčby
Celkové trvání léčby má být 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 kromě sledování hladin amikacinu v séru, také sledování renálních a audiovestibulárních funkcí.
Pacienti s infekcemi vyvolanými citlivými mikroorganismy by měli na léčbu podle doporučeného dávkovacího režimu zareagovat během 24-48 hodin. Nedostaví-li se žádná jistá klinická odpověď do 3-5 dnů, je nutné ukončit léčbu a znovu zkontrolovat citlivost invazivního organizmu na antibiotika. Důvodem pro selhání odpovědi infekce na léčbu může být rezistence organizmu nebo přítomnost septického ložiska, které vyžaduje chirurgickou drenáž.

Pacienti s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 60 ml/min)

Dospělí, dospívající a děti starší 12 let (tělesná hmotnost přesahuje 33 kg)

Doporučené intravenozní dávkování pro dospělé a dospívající s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 60 ml/min) je 15 mg/kg tělesné hmotnosti a den, což může být podáno jako jedna dávka nebo rozděleně ve dvou stejných dávkách, tj. 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin.
Celková denní dávka nemá překročit 1,5 g. Při endokarditidě a u pacientů s neutropenií se podává dvakrát denně, jelikož podpůrná data pro podávání v jedné dávce denně jsou nedostatečná.

Kojenci, batolata a děti (4 týdny až 12 let)

Doporučená intravenózní dávka u dětí s normální funkcí ledvin (v podobě pomalé intravenózní infuze) je 15–20 mg/kg tělesné hmotnosti/den, které se podávají jako 15–20 mg/kg tělesné hmotnosti/den jednou denně nebo 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti každých 12 hodin. U endokarditidy a febrilních pacientů s neutropenií se podává dvakrát denně, jelikož podpůrná data pro podávání jedné dávky denně jsou nedostatečná.

Effective

Novorozenci

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

Po počáteční úvodní dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti se podává každých 12 hodin 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti (viz body 4.4 a 5.2)

Nedonošení

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

Infuzní objemy u pacientů s normální funkcí ledvin

Dávkování v mg/kg tělesné hmotnosti														
	Tělesná hmotnost													
Amikacin B. Braun 5 mg/ml (100 ml = 500 mg)														
	2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg				
Amikacin v mg/kg BW														
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00				ml
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00				
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00				
	Tělesná hmotnost													
Amikacin B. Braun 10 mg/ml (100 ml = 1 000 mg)														
	2,5kg	5kg	10kg	12,5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg				
Amikacin v mg/kg BW														
7,5	1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50				ml
15	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00				
20	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00				

Maximální denní dávka
Celková denní dávka podaná jakýmkoli způsobem podání nesmí přesáhnout 15-20 mg/kg tělesné hmotnosti/den.

Kvůli možným požadavkům na úpravy dávky amikacinu podávané v jedné dávce se nedoporučuje podávat jednou denně u pacientů se sníženou imunitou, renálním selháním, cystickou fibrózou, ascitem, pacientům s rozsáhlými popáleninami (na více než 20 % kůže), starším pacientům a těhotným ženám.

<u>Pacienti s poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 60 ml/min)</u>

U pacientů s poruchami renální funkce (clearance kreatininu < 60 ml/min) se nedoporučuje podávání jedenkrát denně, neboť tito pacienti budou dlouhodobě vystaveni vysokým maximálním dávkám. Úpravy dávek u pacientů s poruchou funkce ledvin viz níže.

U pacientů s poruchou funkce ledvin, kterým je přípravek podáván obvyklým dávkováním dvakrát nebo třikrát denně, je třeba, kdykoli je to možné, sledovat koncentrace amikacinu v séru za použití k tomu vhodných testů. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba upravit dávky buď podáním normálních dávek v prodloužených intervalech nebo podáním nižších dávek ve fixních intervalech tak, aby nedošlo k akumulaci amikacinu.

Obě metody vycházejí z clearance kreatininu nebo hodnot sérového kreatininu neboť bylo zjištěno, že tyto hodnoty korelují s poločasy aminoglykosidu u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Tato dávkovací schémata je třeba používat společně s pečlivým klinickým a laboratorním sledováním pacienta a je třeba je dle potřeby upravit, včetně úpravy při dialýze.

Prodloužení dávkovacího intervalu při normálních dávkách

Jestliže není k dispozici clearance kreatininu a stav pacienta je stabilní, je dávkovací interval v hodinách pro normální jednotlivou dávku (tj. dávku, která by byla podána pacientům s normální funkcí ledvin dvakrát denně, 7,5 mg/kg) vypočten jako 9násobek hladiny kreatininu v séru. Je-li např. koncentrace

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

kreatininu 2 mg/100 ml, pak doporučená denní individuální jednotlivá dávka (7,5 mg/kg tělesné hmotnosti) musí být podávána každých 2 x 9=18 hodin.

Snížení dávky při normálních dávkovacích intervalech

Jestliže není možné testovat sérum a stav pacienta je stabilní, jsou hodnoty sérového kreatininu a clearance kreatininu nejpřístupnějšími indikátory stupně poškození funkce ledvin, které lze použít jako vodítka k dávkování.
U pacientů s chronickým selháním ledvin a známou clearance kreatininu, je loadovací dávka amikacinu 7,5 mg/kg tělesné hmotnosti. Udržovací dávku podávanou ve 12hodinových intervalech je třeba snížit poměrně ke snížení pacientovy clearance kreatininu. Tato dávka je vypočítána podle vzorce:

$$\text{snížená dávka amikacinu [mg]} = \frac{\text{clearance kreatininu}_{\text{současná}}\ [\text{ml/min}]}{\text{clearance kreatininu}_{\text{normální}}\ [\text{ml/min}]} \times \text{vypočtená loadovací dávka amikacinu}$$

Jako vodítko lze použít hodnoty uvedené v následující tabulce

Clearance kreatininu [ml/min]	Denní dávka amikacinu [mg/kg tělesné hmotnosti/den]	Dávka amikacinu po 12 hodinách u pacienta s těl. hmotností 70 kg [mg]
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

Výše uvedená dávkovací schémata nejsou zamýšlena jako neměnná doporučení, ale jsou poskytnuta jako vodítko k dávkování v situacích, kdy měření hladin amikacinu v séru není možné.
Alternativním hrubým vodítkem k určení sníženého dávkování při dvanáctihodinových intervalech (u pacientů, u nichž jsou známy hodnoty kreatininu v séru) je vydělit normálně doporučenou dávku hladinou kreatininu v pacientově séru.

Pacienti na hemodialýze a peritoneální dialýze

Hemodialýzou se amikacin z krve snadno odstraní – během 4 hodin se vyloučí více než 90 % dávky. Pacientům s anurií se podává obvyklá počáteční dávka (7,5 mg/kg). Výše následných dávek, podaných po provedení hemodialýzy, se má pohybovat od 2,5 do 3,75 mg/kg.

Je nezbytné monitorovat hladinu amikacinu v séru.

Pacienti na peritoneální dialýze

Ta je daleko méně účinná – během 12 hodin se vyloučí pouze 30 % podané dávky.

Dávkování jednou denně

V klinických situacích, kdy dochází ke zvýšenému distribučnímu objemu, se má první dávka (loadovací dávka) pohybovat mezi 20 a 30 mg/kg a poté je nutno ji přizpůsobit v závislosti na C_{max}.

Starší pacienti

Starší pacienti mohou k dosažení terapeutických koncentrací v séru potřebovat nižší udržovací dávky než mladší dospělí.

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

Obézní pacienti

Amikacin proniká špatně do tukové tkáně. U obézních pacientů se doporučuje stanovit dávku na základě upravené hmotnosti.
Vzorec pro výpočet hmotnosti, kterou je nutno při určování dávky pro obézní pacienty (P1) vzít v úvahu:
P1 = PI + (PA – PI) x 0,4
PI = ideální hmotnost
PA = akutální hmotnost

Maximální denní dávka 1,5 g za den nesmí být překročena.

Pacienti s ascites

Vzhledem k většímu prostoru s extracelulární tekutinou a k relativně vyšší distribuci musí být, aby bylo dosaženo požadovaných sérových koncentrací, podávány vyšší dávky.

Způsob podání

Intravenózní podání.
Preferovanou délkou podání jedné infuze u dospělých je 30 minut, ale může být až 60 minut.
U pediatrických pacientů je roztok třeba za normálních okolností podat infuzí v délce 30 až 60 minut. Kojencům je třeba infuzi podávat po dobu 1 až 2 hodin.

Přípravek je složením určen k přímému podání, nemá být před podáním ředěn a je určen pouze k jednorázovému použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na amikacin nebo ostatní aminoglykosidy nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Anamnéza hypersenzitivity nebo těžkých toxických reakcí na aminoglykosidy může, vzhledem ke známé zkřížené citlivosti pacientů na léčivé přípravky v této třídě, kontraindikovat použití jakéhokoli aminoglykosidu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost vyžaduje podávání pacientům:
- s poruchou funkce ledvin,
- s poruchou sluchu nebo vestibulárního ústrojí
- s neuromuskulárními poruchami (např. myastenia gravis, parkinsonismus, neboť může dojít ke zhoršení svalové slabosti v důsledku účinku podobnému kurare, kterým amikacin může potenciálně působit na nervosvalovou ploténku) a
- pacientů léčených jinými aminoglykosidy bezprostředně před použitím amikacinu.

Pacienty léčené parenterálními aminoglykosidy je z důvodu potenciální ototoxicity a nefrotoxity související s jejich používáním, třeba pečlivě klinicky sledovat.

Toxické působení aminoglykosidů včetně amikacinu je častější u pacientů s poruchou funkce ledvin, při podávání vysokých dávek a při dlouhodobé léčbě.

Bezpečnost léčby přesahující dobu delší než 14 dnů nebyla stanovena. Ostatními faktory, které zvyšují riziko toxicity aminoglykosidů, je pokročilý věk a dehydratace.

Neuro/ototoxicita
U pacientů léčených aminoglykosidy se může objevit neurotoxicita, která se projevuje jako vestibulární a/nebo bilaterální sluchová ototoxicita. Riziko ototoxicity vyvolané aminoglykosidy je vyšší u pacientů

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

s poruchou funkce ledvin a u pacientů, i zdravých, jejichž terapie je prodloužena na 5-7 dnů. Jako první se obvykle objeví hluchota v oblasti vysokých frekvencí, kterou lze zjistit pouze audiometrickým měřením. Může se objevit vertigo, které může být důkazem vestibulárního poškození. Ostatními projevy neurotoxicity může být znecitlivění, brnění, svalové záškuby a konvulze.
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.

Pacienti, u nichž dojde k poškození kochleárního nebo vestibulárního systému nemusí během léčby zaznamenat žádné příznaky, které by je varovaly před rozvojem toxicity osmého nervu, přičemž úplná nebo částečná nevratná bilaterální hluchota nebo závažné vertigo se mohou objevit po ukončení podávání přípravku. Viz rovněž bod 4.8.
Ototoxicita vyvolaná aminoglykosidy je obvykle nevratná.

Nervosvalová toxicita
Po parenterální injekci, topické aplikaci (jako je ortopedická nebo abdominální irigace nebo lokální léčba empyému) a po perorálním použití aminoglykosidů byla hlášena nervosvalová blokáda a respirační paralýza.
Možnost respirační paralýzy je třeba vzít v úvahu, ať jsou amoniglykosidy podávány jakýmkoli způsobem, obzvláště u pacientů, kteří současně dostávají léčivé přípravky, které způsobují nervosvalovou blokádu. Viz rovněž bod 4.5.
Jestliže se objeví nervosvalová blokáda, mohou soli vápníku zvrátit respirační paralýzu, přesto však může být nutné použít umělou plicní ventilaci. U laboratorních zvířat, kterým byly podány vysoké dávky amikacinu, byla prokázána nervosvalová blokáda a svalová paralýza.

Renální toxicita
Aminoglykosidy jsou potenciálně nefrotoxické. Renální toxicita je nezávislá na plazmě odebrané při maximální koncentraci (Cmax). Riziko nefrotoxicity je vyšší u pacientů s poruchou funkce ledvin a u pacientů, kteří dostávají vysoké dávky, nebo u pacientů na delší terapii.
Pacienti musí být během léčby dobře hydratovaní a je třeba obvyklými metodami hodnotit funkci ledvin před zahájením terapie a denně v průběhu léčby. Viz bod 4.2.
Snížení denních dávek a/nebo prodloužení dávkovacího intervalu je zapotřebí v případě známek renální dysfunkce jako jsou: cylindrurie, přítomnost leukocytů nebo erytrocytů v moči, albuminurie, snížení clearance kreatininu, snížení specifické hmotnosti moči, hyperazotemie, zvýšení BUN, vzestup kreatininu v séru a oligurie. Léčbu je nutné přerušit, zvyšuje-li se azotemie nebo při postupném snižování objemu moči.

Sledování pacientů
Je třeba pečlivě sledovat funkci ledvin a osmého hlavového nervu, obzvláště u pacientů se známou poruchou funkce ledvin nebo 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. Je-li to možné, je třeba sledovat sérové koncentrace amikacinu, aby byly zajištěny odpovídající hladiny a aby se předešlo potenciálně toxickým hladinám. Moč je třeba vyšetřovat na snížení specifické hmotnosti, zvýšené vylučování bílkovin a přítomnost buněk nebo sedimentu. Je třeba pravidelně měřit močovinový dusík v krvi, sérový kreatinin nebo clearance kreatininu. Je-li to možné, je třeba získat opakované audiogramy pacientů, kteří jsou dostatečně staří na to, aby mohli být testováni, obzvláště vysoce rizikových pacientů. Důkaz ototoxicity (závratě, vertigo, tinitus, hučení v uších a ztráta sluchu) nebo nefrotoxicity vyžaduje ukončení léčby tímto přípravkem nebo úpravu dávky. Viz bod 4.8.

Léčbu amikacinem je třeba přerušit při objevení se tinnitu, při subjektivním zhoršení sluchu nebo když opakované audiogramy prokáží signifikantní ztrátu vnímání tónů vysoké frekvence.

Stejně jako u ostatních antibiotik může použití amikacinu vést k přerůstání necitlivých organizmů,. Pokud se tak stane, má být zahájena vhodná léčba. Aminoglykosidy použité lokálně jako součást chirurgického výkonu jsou rychle a téměř kompletně absorbovány (s výjimkou močového měchýře).

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

V souvislosti s výplachem chirurgického pole aminoglykosidovými preparáty (bez ohledu na rozsah) byly hlášeny: rozvoj ireverzibilní hluchoty, renální selhání a neuromuskulární blokádou zapříčiněné úmrtí.
Po podání amikacinu do sklivce (injekce do oka) byl hlášen makulární infarkt, který v některých případech vedl k permanentní ztrátě zraku.

Starší pacienti
Starší pacienti mohou mít sníženou funkci ledvin, která nemusí být patrná z rutinních screeningových testů, jako je BUN nebo sérový kreatinin. Užitečnější může být stanovení clearance kreatininu. Sledování funkce ledvin během léčby aminoglykosidy je u starších pacientů velmi důležité.

Pediatrická populace
Podání aminoglykosidů předčasně narozeným a novorozencům vyžaduje opatrnost vzhledem k nezralosti ledvin těchto pacientů, což vede k prodloužení sérového poločasu těchto léků.

Zvláštní upozornění/opatření týkající se pomocných látek
Tento léčivý přípravek obsahuje 354 mg sodíku na 100 ml, což odpovídá 17,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Ovlivnění laboratorních testů
Jsou-li souběžně podávány cefalosporiny, mohou testy sérového kreatininu vést k falešně vysokým hodnotám. Ve vzorcích (např. sérum, mozkomíšní mok atd.) odebraných k testování aminoglykosidů může pokračovat vzájemná inaktivace amikacinu a beta-laktamových antibiotik, což vede k nesprávným výsledkům. Vzorky je proto třeba analyzovat okamžitě po odebrání nebo zmrazit nebo je nutné inaktivovat beta-laktamová antibiotika přidáním beta-laktamázy. Inaktivace aminoglykosidů je klinicky významná pouze u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravky obsahující beta-laktamová antibiotika
Jestliže je *in vivo* souběžně s amikacinem podáván oddělenými způsoby podání přípravek aminoglykosidového nebo penicilinového typu, může dojít ke snížení sérové aktivity.

Jiné neurotoxické, ototoxické a nefrotoxické látky
Kvůli možnému přídatnému účinku je zapotřebí se vyhnout současnému nebo následnému podání, ať systémovému nebo lokálnímu, jiných neurotoxických, ototoxických nebo nefrotoxických látek.

Toxicita amikacinu může být zvýšena následujícími neuro- a/nebo oto- a/nebo nefrotoxickými látkami:
- ostatními parenterálními aminoglykosidy (např. kanamycin, paronomycin)
- jinými protiinfekčními chemoterapeutiky, např.
  - bacitracinem,
  - amfotericinem B,
  - cefalosporiny (např. cefaloridinem),
  - vankomycinem,
  - polyxiny (polymyxinem B, kolistinem)
  - viomycinem
- cytostatiky obsahujícími platinu:
  - karboplatinou (ve vysokých dávkách), cisplatinou, oxaliplatinou (zejména v případech preexistující renální nedostatečnosti).
- imunosupresivy:
  - cyklosporinem,
  - takrolimem
- rychle působícími diuretiky: např.
  - furosemidem
  - kyselinou etakrynovou (potenciální vnitřní ototoxicita, toxicita aminoglykosidů může být dále zvýšena dehydratačním účinkem diuretik a zvýšenou koncentrací aminoglykosidů v séru a tkáni).

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

- amikacin/methoxyfluranovou anestezií
  Aminoglykosidy mohou zvyšovat poškozující účinek methoxyfluranu na ledviny. Jsou-li použity současně, jsou možné extrémně závažné neuropatie.

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

Amikacin/myorelaxancia a jiné látky – nervosvalové účinky
Při současné léčbě amikacinem a:
- látkami způsobujícími nervosvalovou blokádu (např. sukcinylcholin, dekamethonium, atrakurium, rokuronium, venkuronium),
- velkým množstvím krve s citrátem nebo
- anestetiky
  se musí předpokládat, že se neuromuskulární blokáda působením těchto látek prohloubí a může vést k respirační paralýze.
  V případě chirurgického zákroku musí být anesteziolog informován, že jsou pacientovi podávány tyto léčivé přípravky.
  Injekce kalciových solí může neuromuskulární blokádu vyvolanou aminoglykosidy zvrátit (viz bod 4.9).

Indomethacin
U novorozenců může indomethacin zvýšit plazmatické koncentrace amikacinu.

Bisfosfonáty
Při souběžném podávání aminoglykosidů a bisfosfonátů existuje zvýšené riziko hypokalcemie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství
O použití aminoglykosidů u těhotných žen je pouze omezené množství údajů. Aminoglykosidy mohou vyvolat poškození plodu. Aminoglykosidy prostupují placentou a byly hlášeny případy úplné, ireverzibilní, bilaterální vrozené 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. Jestliže se amikacin užívá v těhotenství nebo dojde-li během užívání k otěhotnění, pacientka musí být informována o možném riziku pro plod.
Přípravek Amikacin B. Braun 5 mg/ml a 10 mg/ml, infuzní roztok se v těhotenství nesmí používat, aniž klinický stav ženy léčbu amikacin vyžaduje. Je-li léčba považována za nezbytnou, pak se může provádět pouze pod lékařským dozorem (viz bod 4.4).

Kojení
Není známo, zda se amikacin/jeho metabolity vylučují do 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 B. Braun 5 mg/ml a 10 mg/ml, infuzní roztok.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Žádná klinická hodnocení hodnotící vliv přípravku na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyla prováděna.

V případě podávání ambulantním pacientům se doporučuje při řízení a obsluze strojů zvýšená pozornost kvůli možným nežádoucím účinkům, jako jsou např. poruchy rovnováhy (viz bod 4.8), neboť tyto mohou snížit schopnost řídit a používat stroje.

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

- velmi časté ≥1/10 léčených pacientů
- časté ≥1/100 až <1/10 léčených pacientů
- méně časté ≥1/1 000 až <1/100 léčených pacientů
- vzácné ≥1/10 000 až <1/1 000 léčených pacientů
- velmi vzácné <1/10 000 léčených pacientů
- není známo frekvenci z dostupných údajů nelze určit

Infekce a infestace:	
Méně časté:	Superinfekce nebo kolonizace rezistentními bakteriemi nebo kvasinkami[a]
Poruchy krve a lymfatického systému:	
Vzácné:	anémie, eosinofilie
Poruchy imunitního systému:	
Není známo:	Anafylaktické reakce (anafylaktické reakce, anafylaktický šok, anafylaktoidní reakce), hypersenzitivita, projevy viz také body „*Poruchy kůže a podkožní tkáně*“ a „*Celkové poruchy a reakce v místě aplikace*“
Poruchy metabolismu a výživy	
Vzácné:	Hypomagnesinemie
Poruchy nervového systému:	
Méně časté:	Závratě[a], vertigo[a]
Vzácné:	Bolesti hlavy, parestezie[a], třes[a], poruchy rovnováhy[a]
Není známo:	Paralýza[a]
Poruchy oka:	
Vzácné:	Slepota[b], infarkt retiny[b]
Poruchy ucha a labyrintu:	
Vzácné:	Tinitus[a], hypoakuzie[a]
Není známo:	Hluchota[a], neurosenzorická hluchota[a]
Cévní poruchy:	
Vzácné:	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:	
Není známo:	Apnoe, bronchospazmus
Velmi vzácné:	Respirační paralýza (izolované případy)
Gastrointestinální poruchy:	
Méně časté:	Nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně:	
Méně časté:	Vyrážka
Vzácné:	Pruritus, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:	
Vzácné:	Bolesti kloubů, svalové záškuby
Poruchy ledvin a močových cest:	
Méně časté:	Poškození renálních tubulů
Není známo:	Akutní renální selhání, toxická nefropatie, buňky v moči[a]
Vzácné:	Oligurie[a], zvýšený kreatinin v krvi[a], albuminurie[a], azotemie[a], červené krvinky v moči[a], bílé krvinky v moči[a]
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:	
Vzácné:	Pyrexie

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

[a] viz bod 4.4
[b] Amikacin není připraven k podání do sklivce. Po podání amikacinu do sklivce (injekce do oka) byla hlášena slepota a infarkt retiny.

Informace o jednotlivých nežádoucích účincích
Jestliže je přípravek vysazen, jsou změny funkce ledvin obvykle reverzibilní. Toxické účinky na osmý hlavový nerv mohou vést ke ztrátě sluchu, ztrátě rovnováhy nebo obojímu. Amikacin postihuje především sluchovou funkci. Poškození kochley zahrnuje hluchotu v oblasti vysokých frekvencí a obvykle se objevuje dříve, než lze audiometrickými testy zjistit klinickou ztrátu sluchu (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 48
100 41 Praha 10
Webové stránky: http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky
Předávkování může vyvolat nefrotoxicitu, ototoxicitu nebo mít kurareformní účinek (neuromuskulární blokádu).

Léčba
V případě předávkování nebo toxické reakce musí být infuze amikacinu zastavena a k urychlení odstranění amikacinu z krve může být použita peritoneální dialýza nebo hemodialýza. Vyloučení amikacinu, který se v krvi akumuloval, může také pomoci kontinuální arteriovenózní hemofiltrace. U novorozenců lze zvážit možnost výměnné transfuze, ale před takovým zákrokem je nutné si vyžádat doporučení odborníka.
Nervosvalová blokáda s respirační zástavou vyžaduje příslušnou léčbu, včetně podání iontového kalcia (např. jako glukonát nebo laktobionát v 10-20% roztoku). Při respirační paralýze je nezbytná mechanická ventilace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: 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 inhibici syntézy bílkovin v bakteriálních ribozomech interakcí s ribozomální RNA a u citlivých mikroorganizmů následnou inhibicí reprodukce. Výsledkem je baktericidní působení.

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 post-antibiotický účinek *in vitro* i *in vivo*. Postantibiotický účinek dovoluje prodloužení dávkovacího intervalu bez ztráty účinnosti proti většině gramnegativních bacilů.

Effective

Mechanismus/y rezistence

Rezistence na amikacin se může vyvinout následujícími mechanizmy:

- Enzymatickou inaktivací: Nejrozšířenější mechanizmus 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 odolnosti k degradaci enzymy inaktivujícími aminoglykosidy prokázána účinnost proti mnoha druhům bakterií rezistentním vůči aminoglykosidům.
- Snížením penetrace a aktivním odtokem: Tento mechanizmus rezistence je pozorován u *Pseudomonas aeruginosa*. Nejnovější údaje ukazují objevení se obdobného mechanizmu rezistence u Acinetobacter spp.
- Alterace cílové struktury: Pouze občas jsou jako příčina rezistence pozorovány modifikace ribozomů.

Částečně zkřížená rezistence mezi amikacinem a ostatními aminoglykosidy existuje.

Hraniční hodnoty při 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

Spektrum účinnosti amikacinu:

Prevalence získané rezistence se může pro vybrané druhy lišit geograficky i časově. Místní informace o rezistenci jsou žádoucí, zejména při léčbě těžkých infekcí. V případě potřeby by bylo vhodné vyžádat si vyjádření experta, pokud lokální prevalence rezistence je taková, že užití léku je přinejmenším u některých typů infekce sporný.

Obecně citlivé druhy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Staphylococcus aureus *Staphylococcus haemolyticus* *Staphylococcus hominis*[0]
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Acinetobacter pittii
Citrobacter freundii
Citrobacter koseri
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella aerogenes
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris[0]
Pseudomonas aeruginosa [1]
Salmonella enterica[0]
Serratia liquefaciens[0]
Serratia marcescens
Shigella spp.
Druhy, u nichž může nastat problém se získanou rezistencí
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Staphylococcus epidermidis
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Acinetobacter baumannii

Effective

Effective

Přirozeně rezistentní organismy
Aerobní grampozitivní mikroorganismy
Enterococcus spp.
Streptococcus spp.
Aerobní gramnegativní mikroorganismy
Burkholderia cepacia
Stenotrophomonas maltophila
Anaeroby
Bacteroides spp.
Prevotella spp.
Ostatní mikroorganismy
Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

[1] U specifických skupin pacientů, např. pacientů s cystickou fibrózou, je podíl rezistentních izolátů ≥10 %.
[0] V době publikace těchto tabulek nebyly k dispozici žádné aktualizované údaje. Citlivost je v primární literatuře, standardních referenčních knihách a doporučeních k léčbě odhadována.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Plazmatické koncentrace:
Při perorálním podání se nevstřebá 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 nedonošenců a novorozenců.
Podání dávky 7,5 mg/kg kontinuální 30minutovou infuzí vede na konci infuze k sérové koncentraci 38 mikrogramů/ml. Podání dávky 15 mg/kg kontinuální 30minutovou infuzí mladým dobrovolníkům vedlo na konci infuze přibližně ke koncentraci 77 mikrogramů/ml v séru 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 nalezena 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 opakovaných dávek nebyly u lidí s normální funkcí ledvin, kteří dostávali jednotlivé denní dávky od 15 do 20 mg/kg, prokázány žádné účinky z akumulace.

Distribuce
Zjištěný distribuční objem amikacinu je přibližně 24 l (28 % tělesné hmotnosti). Poměr vazby na proteiny byl stanoven na 4 % - 10 %.
Po podávání doporučovaných 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 rychle do likvoru zánětlivých mening. Zdravými meningy pronikne přibližně 10 % - 20 % sérové koncentrace, což se při zánětu může zvýšit až na 50 %.
Látka se kumuluje v kůře ledvin a tekutině vnitřního ucha, a je z těchto oblastí 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
V lidském těle se amikacin nemetabolizuje.

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

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 moči během 8 resp. 24 hodin.

90 % amikacinu se může vyloučit hemodialýzou v průběhu 4 hodin.

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

Intravenózní podání
U novorozenců a zejména předčasně narozených je renální eliminace amikacinu snížená.

V jediné studii u novorozenců (1-6 dnů věku po narození) zařazených do skupin podle porodní hmotnosti (<2 000, 2 000-3 000 a >3 000 g), byl amikacin podáván intramuskulárně a/nebo intravenózně v dávce 7,5 mg/kg. Clearance u novorozenců >3 000 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 mg/kg. Ve skupině s nižší porodní hmotností byla clearance/kg nižší a poločas delší. Opakované dávky po 12 hodinách u všech těchto skupin nevykazovaly po 5 dnech akumulaci.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po jednotlivé dávce
U laboratorních zvířat, kterým byly podány vysoké dávky amikacinu, byla prokázána nervosvalová blokáda a svalová paralýza.

Toxicita po opakovaném podávání
Ve studiích toxicity po opakovaných dávkách byly hlavní účinky nefrotoxické a ototoxické.

Mutagenní a tumorigenní potenciál
Nebyly provedeny žádné studie na možnost mutagenního a karcinogenního působení amikacinu.

Reprodukční toxicita
Ve studiích reprodukční toxicity vyvolával amikacin u březích potkaních samic a jejich plodů nefrotoxicitu závislou na velikosti dávky a v reprodukčních studiích toxicity u mláďat myší, potkanů a králíků zvyšoval počet úmrtí plodu. Rovněž bylo u antibiotik aminoglykosidové skupiny pozorováno možné riziko poškození vnitřního ucha a ledvin.

Lokální toxicita
K dispozici nejsou žádná data

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Effective

Přípravek Amikacin B. Braun 5 mg/ml a 10 mg/ml je svým složením určen k přímému použití a nesmí být mísen s žádným jiným léčivým přípravkem, ale musí být podáván 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), jelikož tyto mohou vyvolat chemicko-fyzikální inaktivaci druhé složky kombinace.

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

Inaktivace vzniklá po smísení aminoglykosidů a beta-laktamových antibiotik může také přetrvávat i při odběru vzorků krve ke stanovení sérových hladin antibiotika a výsledkem může být značné podhodnocení a chybné dávkování a v jeho důsledku riziko ototoxicity. Se vzorky se musí zacházet rychle, umístit je na led nebo přidat beta-laktamázu.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený:
3 roky.

Po prvním otevření obalu:
Z mikrobiologického hlediska musí být roztok použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, je doba a podmínky uchovávání před použitím plně v zodpovědnosti podávajícího a normálně by neměla přesáhnout 24 hodin při teplotě 2-8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.
Podmínky uchovávání léčivého přípravku po otevření viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

- Amikacin B. Braun 5 mg/ml:
  LDPE lahvička obsahující 100 ml, dodáván ve velikosti balení
  10 x 100 ml
  20 x 100 ml

- Amikacin B. Braun 10 mg/ml:
  LDPE lahvička obsahující 100 ml, dodáván ve velikosti balení
  10 x 100 ml
  20 x 100 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky okamžitě po použití.
Pouze pro intravenózní podání.
Pro jednorázové použití.
Jakýkoli nepoužitý roztok musí být zlikvidován.
Před podáním se musí roztok zkontrolovat zrakem, zda neobsahuje částice a nedošlo ke změně barvy.
Podávat se smí pouze roztok čirý bezbarvý bez jakýchkoli částic.
Roztok musí být podáván sterilním setem za použití aseptické techniky. Infuzní set s roztokem musí být připraven tak, aby se preventivně zabránilo vniknutí vzduchu do systému.
Další informace najdete v bodě 4.2.

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)

Effective

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1 *Poštovní adresa:*
34212 Melsungen, Německo 34209 Melsungen, Německo
tel.: +49-5661-71-0
fax: +49-5661-71-4567

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Amikacin B. Braun 5 mg/ml: 15/087/11-C
Amikacin B. Braun 10 mg/ml: 15/088/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 03. 2011
Datum posledního prodloužení registrace: 6. 12. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 1. 2025

Effective

Document No.: SmPC-0764-CZ-cz - Version: 5.0 - Document ID: RA-HC PHARMA-175349 Print Date: 2025-05-05 23:45 (CET)