

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Amikacin Zentiva 250 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine za injekciju sadrži 250 mg amikacina (u obliku sulfata).

Jedna bočica od 2 ml otopine za injekciju sadrži 500 mg amikacina (u obliku sulfata).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna bočica od 2 ml sadrži 13,2 mg (0,07 mmol) natrijevog metabisulfita (E223).

Jedna bočica od 2 ml sadrži 14,96 mg (0,62 mmol) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Bočice s bistrom, bezbojnom do blijedožutom otopinom pH vrijednosti od 3,5 do 5,5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Amikacin je indiciran za kratkotrajno liječenje ozbiljnih infekcija dišnog sustava osjetljivim sojevima Gram-negativnih bakterija (uključujući *Pseudomonas sp.*, *Escherichia coli*, indol-pozitivnim i indol-negativnim vrstama *Proteus*, *Providencia sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.* i *Acinetobacter sp.*).

Klinička ispitivanja su pokazala da je injekcijom primjenjen amikacin učinkovit kod bakterijemije i septikemije (uključujući neonatalnu sepsu), kod ozbiljnih infekcija respiratornog sustava, kostiju i zglobova, centralnog živčanog sustava (uključujući meningitis), kože i mekog tkiva, intra-abdominalnih infekcija (uključujući peritonitis), kao i kod opekлина i postoperativnih infekcija (uključujući vaskularnu kirurgiju).

Klinička ispitivanja su pokazala da je amikacin također učinkovit kod ozbiljnih kompliciranih i rekurentnih infekcija urinarnog trakta uzrokovanih navedenim mikroorganizmima.

Aminoglikozidi, uključujući amikacin, nisu indicirani kod nekompliciranih, početnih epizoda infekcija urinarnog trakta, osim ako mikroorganizmi koji ih uzrokuju nisu osjetljivi na antibiotike s nižom potencijalnom toksičnošću. Kada je amikacin indiciran za liječenje nekompliciranih infekcija urinarnog trakta, moguće je propisati sniženu dozu (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je provesti mikrobiološko testiranje kako bi se utvrdili mikroorganizmi uzročnici i njihova osjetljivost na amikacin.

Amikacin se može koristiti za početno liječenje kod infekcija Gram-negativnim mikroorganizmima, a liječenje može biti započeto prije dobivanja rezultata testa osjetljivosti.

Klinička ispitivanja su pokazala da je amikacin učinkovit u liječenju infekcija uzrokovanih sojevima Gram-negativnih mikroorganizama rezistentnim na gentamicin i/ili tobramicin, posebno *Proteus rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Serratia marcescens* i *Pseudomonas aeruginosa*. Odluka o nastavku liječenja treba biti utemeljena na rezultatima testa osjetljivosti, težini infekcije, odgovoru bolesnika, kao i bilo kojoj drugoj važnoj informaciji koju bi liječnik trebao uzeti u obzir.

Amikacin se pokazao djelotvornim kod infekcije stafilokokom i može se pod određenim uvjetima smatrati početnom terapijom u liječenju potvrđene infekcije stafilokokom ili sumnje na istu kao u slučajevima: teških infekcija u kojima uzročnik može biti ili Gram-negativna bakterija ili stafilokok, infekcija uzrokovanih osjetljivim sojevima stafilokoka u bolesnika alergičnih na druge antibiotike i kod miješanih infekcija uzrokovanih stafilokokom i Gram-negativnim mikroorganizmom.

U slučaju određenih teških infekcija, kao što je neonatalna sepsa, istovremeno liječenje lijekom penicilinskog tipa može biti indicirano zbog mogućnosti infekcije Gram-pozitivnim mikroorganizmima kao što su streptokok i pneumokok.

Službene smjernice o odgovarajućoj primjeni antibakterijskih sredstava se trebaju uzeti u obzir.

4.2 Doziranje i način primjene

Doza je individualna i treba se temeljiti na težini bolesnika prije početka liječenja.

Status bubrežne funkcije mora se procijeniti mjerenjem koncentracije serumskog kreatinina ili računanjem stope klirensa endogenog kreatinina. Mjerenje urea nitrata u krvi (*BUN-blood urea nitrogen*) je mnogo manje pouzdan pokazatelj za ovu svrhu. Potrebno je napraviti ponovnu procjenu bubrežne funkcije periodično tijekom terapije.

Kada god je to moguće, koncentraciju amikacina u serumu je potrebno mjeriti kako bi se osigurale odgovarajuće, ali ne i prekomjerne razine koncentracije. Tijekom liječenja je poželjno periodički mjeriti kako vršnu, tako i najnižu koncentraciju. Trebalo bi izbjegavati vršnu koncentraciju (30 – 90 minuta nakon injektiranja) iznad 35 µg/ml i najnižu koncentraciju (prije primjene sljedeće doze) iznad 10 µg/ml. Dozu je potrebno prilagoditi kako je indicirano. U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, može se primijeniti doziranje jednom dnevno. Vršne koncentracije u ovim slučajevima mogu premašiti 35 µg/ml (vidjeti dio '*Doziranje jednom dnevno*' i '*Oštećenje bubrežne funkcije*' dolje)

Odrasli i djeca starija od 12 godina

Preporučeno intramuskularno ili intravensko doziranje u odraslih i adolescenata s normalnom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina ≥ 50 ml/min) je 15 mg/kg/dan što se može primijeniti kao pojedinačna dnevna doza ili podijeljeno u 2 jednake doze, odnosno, 7,5 mg/kg svakih 12 sati. Ukupna dnevna doza ne smije prijeći 1,5 g. U bolesnika s endokarditisom i febrilnom neutropenijom doziranje bi trebalo biti dva puta dnevno budući da nema dovoljno podataka koji podržavaju doziranje jednom dnevno.

Djeca od 4 tjedna do 12 godina

Preporučeno intramuskularno ili intravensko (polagana intravenska infuzija) doziranje u djece s normalnom bubrežnom funkcijom je 15-20 mg/kg/dan što se može primijeniti kao 15-20 mg/kg, jednom dnevno; ili kao 7,5 mg/kg svakih 12 sati. U bolesnika s endokarditisom i febrilnom neutropenijom doziranje bi trebalo biti dva puta dnevno budući da nema dovoljno podataka koji podržavaju doziranje jednom dnevno.

Novorođenčad

Početna udarna doza od 10 mg/kg nakon čega slijedi 7,5 mg/kg svakih 12 sati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Nedonoščad

Kod prijevremeno rođene djece preporučena doza je 7,5 mg/kg svakih 12 sati (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Posebne preporuke kod intravenske primjene

U pedijatrijskih bolesnika, količina korištenog otapala ovisit će o količini amikacina koju bolesnik podnosi. Otopina se obično treba infundirati tijekom 30 do 60 minuta. U novorođenčadi, infuziju treba davati tijekom 1 do 2 sata.

Postoje samo ograničeni podaci o primjeni jednom dnevno u bolesnika u kojih su zahvaćeni i drugi sustavi (vidjeti podatak gore o mjerenju vršne i najniže koncentracije amikacina u serumu).

Kada je amikacin indiciran za nekomplikiranu infekciju urinarnog trakta, može ga se primijeniti kao pojedinačnu ukupnu dnevnu dozu od 500 mg ili podijeljeno u dvije jednake doze (250 mg dva puta dnevno).

Uobičajeno trajanje liječenja je 7 do 10 dana. Ukupna dnevna doza kod svih puteva primjene lijeka ne smije prijeći 20 mg/kg/dan. U teškim i kompliciranim infekcijama, gdje se razmatra liječenje dulje od 10 dana, upotrebu amikacina treba ponovno procijeniti i, u slučaju da se liječenje nastavlja, trebaju se pratiti bubrežna, auditorna i vestibularna funkcija, kao i koncentracije amikacina u serumu.

Kod primjene preporučene doze, nekomplikirane infekcije uzrokovane mikroorganizmima osjetljivim na amikacin trebale bi reagirati na liječenje unutar 24 do 48 sati. Ukoliko ne dođe do kliničkog odgovora nakon 3 do 5 dana, treba prekinuti liječenje i ponovno procijeniti uzorak osjetljivosti uzročnika na antibiotik. Izostanak odgovora infekcije može biti zbog otpornosti mikroorganizma ili zbog prisutnosti septičkih žarišta, što zahtijeva kiruršku drenažu.

Normalna doza kod produljenih intervala između doziranja

Ukoliko nema podataka o klirensu kreatinina, a stanje bolesnika je stabilno, vremenski period u satima za primjenu normalne doze (odnosno, ono koje će se primijeniti bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom, 7,5 mg/kg režim doziranja dva puta dnevno) može se izračunati množeći serumski kreatinin u bolesnika s 9. Na primjer, ako je koncentracija serumskog kreatinina 2 mg/100 ml, preporučena pojedinačna doza (7,5 mg/kg) treba se primijeniti svakih 18 sati.

Oštećenje bubrežne funkcije

NAPOMENA: U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, vidljivim prema klirensu kreatinina < 50 ml/min, primjena preporučene ukupne dnevne doze amikacina kao pojedinačne dnevne doze nije poželjna, obzirom da će ovi bolesnici biti podvrgnuti produljenoj izloženosti visokim koncentracijama na kraju doznog intervala. Vidjeti niže navedene podatke o prilagodbi doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije.

U bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom kojima se lijek dozira uobičajenih dva ili tri puta dnevno, od iznimne je važnosti odgovarajućim testovima redovito pratiti koncentraciju amikacina u serumu. Doze je potrebno prilagoditi u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom ili primjenom normalnih doza u produljenim intervalima ili primjenom sniženih doza u fiksnim intervalima.

Objektive metode su bazirane na klirensu kreatinina ili razinama serumskog kreatinina, obzirom da je utvrđeno da one koreliraju s poluvremenom eliminacije aminoglikozida u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom. Ovi se režimi doziranja moraju se koristiti u kombinaciji s pažljivim kliničkim i laboratorijskim praćenjem bolesnika i modificirati ukoliko je potrebno, uključujući modifikaciju u slučaju dijalize.

Smanjena doza u definiranim intervalima između doziranja

Kada je bubrežna funkcija oštećena, a poželjno je primijeniti amikacin u fiksnim intervalima, dozu je potrebno smanjiti. U ovih je bolesnika koncentracije serumskog amikacina potrebno mjeriti radi točnosti primjene i kako bi se izbjegle prekomjerne serumske koncentracije. Ako nalazi serumskih vrijednosti nisu dostupni, a bolesnikovo je stanje stabilno, vrijednosti serumskog kreatinina i klirensa

kreatinina dostupniji su indikatori stupnja oštećenja bubrežne funkcije, koji se mogu koristiti kao mjerodavni za doziranje.

Prvo, liječenje se započinje primjenom standardne doze od 7,5 mg/kg kao udarne doze. Ova je doza jednaka normalnoj preporučenoj dozi koja bi bila izračunata za bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, kako je prethodno opisano.

Da bi se odredila doza održavanja koja se treba primijeniti svakih 12 sati, udarnu je dozu potrebno smanjiti prema stopi smanjenja bolesnikova klirensa kreatinina:

$$\text{Doza održavanja svakih 12 sati} = \frac{\text{opaženi CrCl u ml/min} \times \text{izračunata udarna doza u mg}}{\text{normalni CrCl u ml/min}}$$

CrCl = stopa klirensa kreatinina

Alternativno, za utvrđivanje smanjene doze u intervalima od 12 sati (za bolesnike čija je vrijednost serumskog kreatinina u stanju ravnoteže poznata) normalna preporučena doza se podijeli sa serumskim kreatininom bolesnika.

Gore navedeni režimi doziranja nisu namijenjeni u svrhu stroge preporuke, već su više vodič kada mjerenje serumske razine amikacina nije izvedivo.

Način primjene

Amikacin se ne smije fizički miješati s drugim lijekovima, već ga treba primijeniti odvojeno, u skladu s preporučenom dozom i putem primjene.

Otopina za injekciju amikacin sulfata može se primijeniti u mišić ili u venu.

Intramuskularna primjena

Intramuskularna primjena je preferirana kod većine infekcija, obzirom da se maksimalna razina lijeka postiže unutar 1 sata od primjene. Intravenski put primjene može se koristiti kod po život opasnih infekcija ili u bolesnika u kojih intramuskularna primjena nije moguća.

Intravenska primjena

U odraslih i pedijatrijskih bolesnika lijek se može primijeniti nerazrijeđen kao spora injekcija (2-3 minute) ili sporom infuzijom tijekom 30 do 60 minuta. U dojenčadi se primjenjuje kao infuzija u trajanju od 1 do 2 sata. U pedijatrijskih bolesnika ukupni volumen infuzije treba prilagoditi podnošljivosti bolesnika (vidjeti dio 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Lijek je kontraindiciran u bolesnika s poznatom preosjetljivošću na amikacin ili na bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Anamneza preosjetljivosti ili teških toksičnih reakcija na aminoglikozide može kontraindicirati primjenu bilo kojeg aminoglikozida zbog poznate unakrsne osjetljivosti bolesnika na lijekove iz ove skupine.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potreban je oprez u bolesnika s postojećom insuficijencijom bubrega, postojećim oštećenjem sluha ili vestibularnim oštećenjem. Bolesnike liječene parenteralnim aminoglikozidima treba pažljivo klinički pratiti zbog potencijalne ototoksičnosti i nefrotoksičnosti povezane s njihovom primjenom. Sigurnost trajanja liječenja dužeg od 14 dana nije utvrđena.

Nefrotoksičnost

Aminoglikozidi su potencijalno nefrotoksični. Bubrežna toksičnost je neovisna o vršnoj koncentraciji lijeka u plazmi (C_{max}). Rizik od nefrotoksičnosti je veći u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom i u onih koji primaju više doze ili čija je terapija produžena.

Bolesnici trebaju biti dobro hidrirani tijekom liječenja, a bubrežna funkcija se treba procijeniti uobičajenim metodama prije početka terapije te dnevno tijekom njenog trajanja. Smanjenje doze je potrebno ukoliko se pojave dokazi bubrežne disfunkcije, kao što je prisutnost urinarnih odljeva, bijelih ili crvenih krvnih stanica, albuminurije, smanjen klirens kreatinina, smanjena specifična težina urina, povećanje BUN (urea nitrat u krvi), kreatinin u serumu ili oligurija. Ukoliko se azotemija povećá ili ako dođe do progresivnog smanjenja diureze, liječenje treba prekinuti.

Stariji bolesnici mogu imati smanjenu bubrežnu funkciju koja ne mora biti vidljiva standardnim testovima kao što su određivanje urea nitrata u krvi (BUN) ili kreatinina u serumu. Određivanje klirensa kreatinina može biti korisnije. Praćenje bubrežne funkcije u starijih bolesnika tijekom liječenja aminoglikozidima je posebno važno.

Funkciju bubrega i osmog kranijalnog živca treba posebno pratiti, osobito u bolesnika s poznatim oštećenjem ili sumnjom na oštećenje bubrega na početku liječenja, kao i u onih čija je bubrežna funkcija početno normalna, ali se tijekom terapije razviju znakovi bubrežne disfunkcije. Koncentracije amikacina u serumu treba pratiti kada je moguće, kako bi se osigurale odgovarajuće razine i izbjegle potencijalno toksične razine. Urin treba ispitati kako bi se provjerilo je li se smanjila specifična težina, povećalo izlučivanje proteina te na prisutnost stanica ili odljeva. Urea nitrat u krvi, kreatinin u serumu ili klirens kreatinina treba povremeno mjeriti. Treba provesti serijske audiogramе kada je moguće u dovoljno starih bolesnika te posebice u bolesnika visokog rizika. Dokaz ototoksičnosti (omaglica, tinitus, zujanje u ušima te gubitak sluha) ili nefrotoksičnosti zahtijeva prekid liječenja ili prilagodbu doze.

Treba izbjegavati istovremenu i/ili sekvencijsku oralnu ili topikalnu primjenu drugih neurotoksičnih ili nefrotoksičnih lijekova. Drugi faktori koji mogu povećati rizik toksičnosti su poodmakla dob i dehidracija.

In vitro, dodavanje aminoglikozida beta-laktamskim antibioticima (penicilini ili cefalosporini) može rezultirati značajnom međusobnom inaktivacijom. Smanjenje serumske aktivnosti također se može primijetiti kada se aminoglikozidi ili penicilinski antibiotici primjenjuju *in vivo* odvojenim putovima primjene. Inaktivacija aminoglikozida je od kliničkog značaja samo u bolesnika s ozbiljno oštećenom bubrežnom funkcijom. Inaktivacija se može nastaviti u uzorcima tjelesnih tekućina prikupljenima za pretrage, što uzrokuje netočno očitavanje aminoglikozida. Takvim uzorcima treba pravilno rukovati (pretrage napraviti čim prije moguće, smrznuti ili tretirati beta-laktamazom).

Neurotoksičnost/ototoksičnost

Neurotoksičnost, manifestirana kao vestibularna i/ili bilateralna ototoksičnost, može se pojaviti u bolesnika liječenih aminoglikozidima. Rizik od aminoglikozidima uzrokovane ototoksičnosti je veći u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega ili u onih čija je terapija produžena na više od 5-7 dana liječenja, čak i u zdravih pacijenata. Gluhóca koja pogađa visoke frekvencije obično se javlja prva i može se otkriti jedino audiometrijskim testiranjem. Pojava vrtoglavice je dokaz vestibularne ozljede. Ostale manifestacije neurotoksičnosti mogu uključivati utrnulost, trnce na koži, trzanje mišića i konvulzije.

Bolesnici kod kojih se razvije kohlearno ili vestibularno oštećenje ne moraju imati simptome tijekom terapije koji bi ih upozoravali na razvoj toksičnosti osmog kranijalnog živca te nakon prekida

uzimanja lijeka može nastupiti potpuna ili parcijalna ireverzibilna bilateralna gluhoća i teška vrtoglavica. Ototoksičnost izazvana aminoglikozidima je obično ireverzibilna.

Postoji povećani rizik od ototoksičnosti u bolesnika s mutacijama mitohondrijske DNA (osobito u slučaju zamjene nukleotida 1555 A u G na genu 12S rRNA), čak i ako su razine aminoglikozida u serumu unutar preporučenog raspona tijekom liječenja. U takvih bolesnika treba razmotriti druge mogućnosti liječenja.

U bolesnika koji u obiteljskoj anamnezi imaju relevantne mutacije ili gubitak sluha izazvan aminoglikozidom potrebno je razmotriti druge načine liječenja ili genetsko testiranje prije primjene lijeka.

Neuromuskularna toksičnost

Zabilježene su neuromuskularna blokada i respiratorna paraliza nakon parenteralne primjene, topikalne instilacije (kod ortopedske ili abdominalne irigacije ili lokalnog liječenja empijama) i nakon oralne primjene aminoglikozida. Mogućnost respiratorne paralize treba uzeti u obzir nakon primjene aminoglikozida bilo kojim putem, osobito u bolesnika koji primaju anestetike koji uzrokuju neuromuskularnu blokadu (vidjeti dio 4.5). Ukoliko dođe do pojave neuromuskularne blokade, soli kalcija mogu poništiti respiratornu paralizu, no može biti potrebna i mehaničkaventilacija. Neuromuskularna blokada i mišićna paraliza dokazane su u laboratorijskih životinja u kojih je primijenjena visoka doza amikacina.

Aminoglikozidi se moraju uzimati s oprezom u bolesnika s mišićnim poremećajima kao što su mijastenija gravis ili parkinsonizam, budući da ovi lijekovi mogu pogoršati slabost mišića zbog kurareu sličnog učinka na neuromuskularni spoj.

Alergijske reakcije

Otopina za injekciju sadrži natrijev bisulfit koji može uzrokovati reakcije nalik alergijskim, uključujući anafilaktičke simptome i po život opasne ili manje ozbiljne astmatske epizode u određenih podložnih ljudi. Osjetljivost na sulfite u općoj populaciji je manje česta i ukupna je učestalost vjerojatno mala. Osjetljivost na sulfite se češće primjećuje u osoba koje boluju od astme nego u osoba koje ne boluju od astme.

Pedijatrijska populacija

Aminoglikozidi se moraju koristiti s oprezom u nedonoščadi i novorođenčadi zbog nerazvijenosti bubrežnog sustava u ovih bolesnika i posljedičnog produljenja poluvremena eliminacije ovih lijekova.

Ostalo

Aminoglikozidi se brzo i gotovo u potpunosti apsorbiraju kad se primijene topikalno, osim u mokraćni mjehur, u sklopu kirurških zahvata. Ireverzibilna gluhoća, zatajenje bubrega i smrt zbog neuromuskularne blokade prijavljeni su nakon irigacija malih i velikih kirurških područja pripravicima s aminoglikozidima.

Kao i s drugim antibioticima, upotreba amikacina može rezultirati prekomjernim rastom neosjetljivih mikroorganizama. Ukoliko do ovog dođe, potrebno je uvesti prikladnu terapiju.

Nakon intravitrealne primjene amikacina, prijavljen je makularni infarkt koji ponekad može dovesti do trajnog gubitka vida.

Amikacin Zentiva sadrži natrijev metabisulfit i natrij

Ovaj lijek sadrži 13,2 mg (0,07 mmol) natrijevog metabisulfita po dozi. Natrijev metabisulfit rijetko može izazvati reakciju preosjetljivosti (ozbiljnu alergiju) ili bronhospazam (otežano disanje).

Ovaj lijek sadrži 0,62 mmol (ili 14,96 mg) natrija po dozi. Navedeno treba uzeti u obzir u bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istovremenu ili serijsku sistemsku ili topikalnu primjenu drugih neurotoksičnih, ototoksičnih ili nefrotoksičnih tvari, osobito bacitracina, cisplatina, amfotericina B, ciklosporina, takrolimusa, cefaloridina, paromomicina, viomicina, polimiksina B, kolistina, vankomicina ili drugih aminoglikozida treba izbjegavati zbog potencijalnog aditivnog učinka.

Povećana nefrotoksičnost prijavljena je nakon istovremene parenteralne primjene aminoglikozidnih antibiotika i cefalosporina. Istovremena primjena s cefalosporinima može dovesti do lažno povišene vrijednosti kreatinina u serumu.

Istovremenu primjenu injekcije amikacina s potentnim diureticima (etakrinska kiselina ili furosemid) treba izbjegavati budući da sami diuretici mogu uzrokovati ototoksičnost. Dodatno, kada se primjenjuju intravenski, diuretici mogu povećati toksičnost aminoglikozida mijenjajući koncentracije antibiotika u serumu i tkivima.

Do smanjenja serumske aktivnosti može također doći pri *in vivo* primjeni aminoglikozida ili lijeka iz skupine penicilina različitim putevima primjene.

Postoji povećani rizik od hipokalcemije kod primjene aminoglikozida s bisfosfonatima.

Postoji povećani rizik od nefrotoksičnosti i moguće ototoksičnosti kod primjene aminoglikozida sa spojevima platine.

Istovremeno primijenjen tiamin (vitamin B1) može biti uništen reaktivnom natrij bisulfit komponentom lijeka.

U bolesnika pod utjecajem anestetika ili neuromuskularnih blokatora kao što su suksinilkolin, dekametnij, atrakurij, rokuronij, vekuronij ili u bolesnika koje primaju obimne transfuzije krvi antikoagulirane citratom postoji rizik od respiratorne depresije.

Indometacin može povećati koncentraciju amikacina u plazmi novorođenčadi.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Amikacin se treba primijeniti u trudnica i novorođenčadi samo kada je neophodno i pod nadzorom liječnika (vidjeti dio 4.4).

Postoje ograničeni podaci o primjeni aminoglikozida u trudnoći. Aminoglikozidi mogu izazvati oštećenje fetusa. Aminoglikozidi prolaze placentu te su zabilježeni slučajevi potpune, ireverzibilne, bilateralne kongenitalne gluhoće u djece čije su majke primale streptomycin za vrijeme trudnoće. Iako nisu zabilježeni štetni učinci na dojenčad ili novorođenčad majki tijekom trudnoće liječenih drugim aminoglikozidima, postoji mogućnost oštećenja. Ukoliko se amikacin koristi tijekom trudnoće ili bolesnica zatrudni tijekom uzimanja ovog lijeka, treba ju upozoriti na mogući rizik za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se amikacin u majčino mlijeko. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja amikacinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima reproduktivne toksičnosti u miševa i štakova, nisu zabilježeni učinci na plodnost ili fetalnu toksičnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja o utjecaju na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima. Zbog pojave nekih neželjenih reakcija (vidjeti dio 4.8) sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima može biti umanjena.

4.8 Nuspojave

Sljedeći popis naveden je prema klasifikaciji organskih sustava, MedDRA preporučenom terminu te učestalosti koristeći sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	MedDRA termin
<i>Infekcije i infestacije</i>	Manje često	Superinfekcije ili kolonizacija rezistentnim bakterijama ili gljivicama ^a
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>	Rijetko	Anemija, eozinofilija
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>	Nepoznato	Anafilaktički odgovor (anafilaktička reakcija, anafilaktički šok i anafilaktoidna reakcija), preosjetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>	Rijetko	Hipomagnezija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Rijetko	Tremor ^a , parestezija ^a , glavobolja, poremećaj ravnoteže ^a
	Nepoznato	Paraliza ^a
<i>Poremećaji oka</i>	Rijetko	Sljepoća ^b , infarkt retine ^b
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Rijetko	Tinitus ^a , hipoakuzija ^a
	Nepoznato	Gluhoća ^a , neurosenzorna gluhoća ^a
<i>Krvožilni poremećaji</i>	Rijetko	Hipotenzija
<i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</i>	Nepoznato	Apneja, bronhospazam
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Manje često	Mučnina, povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Manje često	Osip
	Rijetko	Pruritus, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>	Rijetko	Artralgiya, trzanje mišića ^a
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>	Rijetko	Oligurija ^a , povećan kreatinin u krvi ^a , albuminurija ^a , azotemija ^a , pojava crvenih krvnih stanica u urinu ^a , pojava bijelih krvnih stanica u urinu ^a
	Nepoznato	Akutno zatajenje bubrega, toksična nefropatija, pojava stanica u urinu ^a
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>	Rijetko	Pireksija

^a Vidjeti dio 4.4.

^b Amikacin nije namijenjen za intravitrealnu primjenu. Sljepoća i infarkt retine su zabilježeni nakon intravitrealne primjene amikacina (injekcija u oko).

Svi aminoglikozidi imaju potencijal izazivanja ototoksičnosti, nefrotoksičnosti i neuromuskularne blokade. Ovi toksični učinci se češće javljaju u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, u bolesnika liječenih drugim ototoksičnim ili nefrotoksičnim lijekovima te u bolesnika u kojih se liječenje provodi duži period s visokim dozama lijeka (vidjeti dio 4.4).

Promjene funkcije bubrega su obično reverzibilne kad se lijek prestane uzimati.

Toksični učinci na osmi kranijalni živac mogu rezultirati gubitkom sluha, ravnoteže ili oboje. Amikacin primarno utječe na auditornu funkciju. Kohlearno oštećenje uključuje gluhoću koja pogađa visoke frekvencije i obično se javlja prije nego što se klinički gubitak sluha može otkriti audiometrijskim testiranjem (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja postoji opći rizik od pojave nefro-, oto- i neurotoksičnih (neuromuskularna blokada) reakcija. Neuromuskularna blokada s respiratornim arestom zahtijeva odgovarajuće liječenje uključujući primjenu ionskog kalcija (npr. u obliku glukonata ili laktobionata u 10-20%-tnim otopinama) (vidjeti dio 4.4).

U slučaju predoziranja ili toksičnih reakcija, peritonealna dijaliza ili hemodijaliza može pomoći u uklanjanju amikacina iz krvi. Koncentracija amikacina se također smanjuje za vrijeme kontinuirane arteriovenske hemofiltracije. Kod novorođenčadi može se uzeti u obzir zamjenska transfuzija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bakterijskih infekcija za sustavnu primjenu; Antibakterijski aminoglikozidi. ATK oznaka: J01GB06.

Amikacin djeluje *in vitro* na sljedeće bakterije:

Gram negativne bakterije: *Pseudomonas sp.*, *Escherichia coli*, *Proteus sp.* (indol-pozitivan i indol-negativan), *Providencia sp.*, *Klebsiella sp.*, *Enterobacter sp.*, *Serratia sp.*, *Acinetobacter sp.* i *Citrobacter freundii*.

Sojevi Gram-negativnih mikroorganizama koji su otporni na druge aminoglikozide, kao što je gentamicin, tobramicin i kanamicin, mogu *in vitro* biti osjetljivi na amikacin. Amikacin je otporan na degradaciju od strane većine enzima koji inaktiviraju aminoglikozide za koje je poznato da uječu na gentamicin, tobramicin i kanamicin.

In vitro ispitivanja pokazala su da amikacin u kombinaciji s beta-laktamskim antibiotikom djeluje sinergijski protiv mnogo klinički značajnih Gram-negativnih mikroorganizama. Dugotrajno suzbijanje rasta mnogih Gram-negativnih mikroorganizama događa se nakon *in vitro* izloženosti amikacinu.

Gram-pozitivne bakterije: Sojevi stafilokoka koji proizvode penicilinaze i sojevi koji ih ne proizvode, uključujući meticilin-rezistentne sojeve. Meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA) ne mora biti potpuno osjetljiv na amikacin. Aminoglikozidi generalno imaju slabo djelovanje na Gram-pozitivne mikroorganizme, npr. *Streptococcus pyogenes*, *enterococci* i *Streptococcus pneumoniae*.

Disk metoda određivanja osjetljivosti

Kvantitativne metode koje zahtijevaju mjerenje zone promjera osiguravaju najprecizniju procjenu osjetljivosti na antibiotik. Disk metoda se preporuča za testiranja osjetljivosti na amikacin. Interpretacija uključuje korelaciju promjera dobivenog u sklopu ispitivanja s diskom s MIC vrijednosti za amikacin. Kada se mikroorganizam testira Kirby-Bauerovim testom osjetljivosti, disk s 30 µg amikacina treba dati zonu od 17 mm ili veću da bi ukazao na osjetljivost. Zone veličine od 14 mm ili manje ukazuju na rezistenciju. Zone veličine od 15 do 16 mm ukazuju na srednju osjetljivost. Ovom metodom nalaz laboratorija u kojemu se navodi 'osjetljiv' ukazuje na patogen koji će odgovoriti na terapiju. Nalaz u kojemu je navedeno 'rezistentno' ukazuje na patogen koji neće reagirati na terapiju. Nalaz koji navodi 'srednje osjetljiv' ukazuje da će mikroorganizam biti osjetljiv ako je infekcija ograničena na tkiva i tekućine (npr. urin) u kojima se postiže visoka koncentracija antibiotika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Općenito

U normalne odrasle osobe srednje poluvrijeme eliminacije u serumu iznosi nešto više od 2 sata sa srednjim ukupnim volumenom distribucije približno 24 litre u odraslog bolesnika ili približno 28% tjelesne težine. Vrijednost vezanja amikacina za proteine seruma varira od 0 do 11%. Srednja stopa serumskog klirensa je oko 100 ml/min, a stopa bubrežnog klirensa je 94 ml/min u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom.

Amikacin se izlučuje primarno putem glomerularne filtracije. U slučaju oštećenja funkcije bubrega ili smanjene glomerularne filtracije, eliminacija je znatno zakašnjela, što produljuje poluvrijeme eliminacije u serumu. Iz toga je razloga potrebno pažljivo pratiti funkciju bubrega i prilagoditi dozu prema potrebi (vidjeti dio 4.2).

Nakon primjene preporučenih doza, terapijske razine lijeka su pronađene u kostima, srcu, žučnom mjehuru i plućnom tkivu, uz značajne koncentracije u urinu, žuči, sputumu, bronhijalnom sekretu, intersticijskoj, pleuralnoj i sinovijalnoj tekućini.

Podaci dobiveni iz ispitivanja višestrukih doza pokazuju da koncentracije u spinalnoj tekućini novorođenčadi iznose oko 10 do 20% serumskih koncentracija i mogu dostići 50% kod meningitisa.

Intramuskularna primjena

Nakon intramuskularne primjene, amikacin se brzo apsorbira i dobro lokalno podnosi. U zdravih odraslih dobrovoljaca, srednje maksimalne serumske koncentracije od oko 12, 16 i 21 µg/ml su dobivene jedan sat nakon intramuskularne primjene 250 mg (3,7 mg/kg), 375 (5 mg/kg), odnosno 500 mg (7,5 mg/kg) pojedinačne doze. U 10-tom satu, razine u plazmi su bile oko 0,3 µg/ml, 1,2 µg/ml, odnosno, 2,1 µg/ml. Nema potvrde o nakupljanju lijeka kod ponovljenog doziranja tijekom 10 dana kada se primjenjuju preporučene doze.

U bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom, 91,9% intramuskularne doze se izlučuje nepromijenjeno urinom u prvih 8 sati, a 98,2% unutar 24 sata. Srednje koncentracije u urinu u 6 sati su 563 µg/ml nakon primjene doze od 250 mg, 697 µg/ml nakon primjene doze od 375 mg i 832 µg/ml nakon primjene doze od 500 mg.

Intravenska primjena

Pojedinačne doze od 500 mg (7,5 mg/kg) primjenjene odraslom dobrovoljcu kao infuzija tijekom 30 minuta uzrokovale su srednju vršnu koncentraciju u serumu od 38 µg/ml na kraju infuzije, a koncentracije od 24 µg/ml, 18 µg/ml i 0,75 µg/ml u 30. minuti, prvom satu, odnosno, 10. satu nakon infuzije. 84% primjenjene doze bilo je izlučeno urinom u 9 sati, a 94% unutar 24 sata. Ponovljene infuzije od 7,5 mg/kg svakih 12 sati u odraslih osoba bile su dobro podnesene i nisu uzokovale nakupljanje lijeka.

Intravenska primjena pojedinačne doze od 15 mg/kg tijekom vremenskog perioda duljeg od 30 minuta u odraslih dobrovoljaca s normalnom bubrežnom funkcijom uzrokovala je srednju vršnu serumsku koncentraciju od 77 µg/ml i razine od 47 µg/ml i 1 µg/ml 1, nakon prvog i 12. sata od infuzije. Srednje vršne serumske koncentracije od 55 µg/ml opažene su nakon infuzije od 15 mg/kg primijenjene tijekom 30 minuta u starijih bolesnika (srednji klirens kreatinina je 64 ml/min) sa serumskom koncentracijom od 5,4 µg/ml nakon 12 sati i 1,3 µg/ml nakon 24 sata od infuzije. U ispitivanja višestrukih doza nije primijećeno nakupljanje u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom koji su primili doze od 15 do 20 mg/kg jednom dnevno.

Intramuskularna i intravenska primjena

U novorođenčadi i posebno nedonoščadi, izlučivanje amikacina putem bubrega je smanjeno.

U ispitivanju na novorođenčadi (1-6 dana postnatalne dobi) grupiranoj na osnovu tjelesne težine prilikom rođenja (<2000, 2000-3000 i >3000g) amikacin je primijenjen intramuskularno i/ili intravenski u dozi od 7,5 mg/kg. Klirens u novorođenčadi >3000 g bio je 0,84 ml/min/kg, a završno poluvrijeme života iznosilo je oko 7 sati. U ovoj skupini su početni volumen distribucije i volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosili 0,3 ml/kg i 0,5 mg/kg. U skupinama s nižom tjelesnom težinom prilikom rođenja, klirens/kg bio je niži, a poluvrijeme života dulje. Ponovljena primjena svakih 12 sati u svim gore navedenim skupinama nije pokazala nakupljanje lijeka nakon 5 dana.

5.3 Ne klinički podaci o sigurnosti primjene

Karcinogenost, mutagenost, poremećaj plodnosti

Nisu izvedena dugoročna ispitivanja na životinjama kako bi se procijenio potencijal za karcinogenost, a mutagenost nije ispitivana. Amikacin, u dozama i do 10 puta većima od dnevne doze u ljudi, u štakora nije uzrokovao poremećaj plodnosti u mužjaka ili ženke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev citrat (E331)

Natrijev metabisulfit (E223)

Voda za injekcije

Sulfatna kiselina (za prilagodbu pH vrijednosti)

6.2 Inkompatibilnosti

Amikacin se ne smije miješati u infuzijsku otopinu s drugim lijekovima. Aminoglikozidi i beta-laktamski antibiotici (penicilini ili cefalosporini) mogu inaktivirati jedni druge *in vitro*, s gubitkom antibakterijske aktivnosti.

Smanjenje serumske aktivnosti može se također primijetiti kada se aminoglikozidi ili antibiotici penicilinskog tipa primjenjuje *in vivo* zasebnim putevima primjene. Inaktivacija aminoglikozida je od kliničkog značaja samo u bolesnika s ozbiljno oštećenom bubrežnom funkcijom. Inaktivacija se može nastaviti u uzorcima tjelesnih tekućina prikupljenima za pretrage, što uzrokuje netočno očitavanje

aminoglikozida. Takvim uzorcima treba pravilno rukovati (pretrage napraviti čim prije moguće, smrznuti ili tretirati beta-laktamazom).

6.3 Rok valjanosti

Prije prve primjene: 24 mjeseca

Tijekom primjene (nakon razrjeđivanja):

Nakon razrjeđenja s otopinama 0,9%-tnog natrijevog klorida i 5%-tne glukoze, kemijska i fizikalna stabilnost za vrijeme primjene je pokazana tijekom 24 sata pri 2-8°C (hladnjak) i na sobnoj temperaturi (do 25°C).

S mikrobiološkog stajališta lijek bi trebalo primijeniti odmah. Ukoliko se ne primijeni odmah, vrijeme čuvanja i uvjeti prije primjene su odgovornost korisnika te ne bi smjeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2 do 8°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije prve primjene:

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Tijekom primjene:

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Prozirna bočica od stakla tipa 1 (nominalnog volumena od 4 ml) s 2 ml otopine za injekciju, zatvorena bromobutilnim gumenim čepom i plastičnom „flip-off“ kapičom, u kartonskoj kutiji.

Veličina pakiranja: 1, 10 i 50 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Lijekovi za parenteralnu primjenu moraju se vizualno pregledati prije primjene kako bi se uočila prisutnost stranih čestica ili promjena boje kada god to otopina i spremnik dozvoljavaju..

Aminoglikozidi primijenjeni bilo kojim putem primjene ne bi se trebali miješati s drugim lijekovima, nego primijeniti odvojeno.

Zbog moguće toksičnosti aminoglikozida, upute o 'fiksnoj dozi' primjeni baziranoj na tjelesnoj težini se ne preporučuju. Potrebno je izračunati dozu kako bi se zadovoljile potrebe svakoga bolesnika.

Intravenska primjena: Priprema otopine

Otopina za infuzija se priprema dodavanjem željenoj dozi do 100 ml ili 200 ml sterilnog otapala kao što su 0,9%-tna otopina natrijeva klorida ili 5% dekstroza u vodi ili neke druge kompatibilne otopine.

U pedijatrijskih bolesnika, količina korištene tekućine ovisi o količina koja će moći biti tolerirana od strane bolesnika. Trebala bi biti količina dovoljna za injiciranje amikacina tijekom perioda od 30 do 60 minuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Zentiva, k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prag 10
Češka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-340774212

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopada 2018.
Datum posljednje obnove odobrenja: 31. listopada 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

31. listopada 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr>