

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

SELEMYCIN 500 mg

injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna ampulka obsahuje amikacín 500 mg (vo forme amikacínu disulfátu) v 2 ml injekčného roztoku.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna ampulka obsahuje 13,2 mg disiričitanu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok

Ampulka obsahuje číry, bezfarebný až slabo žltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

SELEMYCIN je indikovaný na krátkodobú liečbu závažných infekcií vyvolaných citlivými kmeňmi gramnegatívnych baktérií rezistentných na iné aminoglykozidy.

SELEMYCIN je účinný pri bakteriémii a septikémii (aj pri novorodeneckej sepe), pri ťažkých infekciách respiračného ústrojenstva, kostí a kĺbov, centrálného nervového systému (aj pri meningitídach), pri infekciách kože a mäkkých tkanív, pri intraabdominálnych infekciách (vrátane peritonitídy), pri popáleninách, pooperačných infekciách (napr. aj pri infekciách po operáciách ciev).

SELEMYCIN je indikovaný na liečbu ťažkých, komplikovaných a opakujúcich sa infekcií močových ciest. Pri nekomplikovanej prvej epizóde močovej infekcie je SELEMYCIN indikovaný len vtedy, ak je pôvodca necitlivý na menej toxické antibiotiká.

SELEMYCIN je možné podávať i deťom. Novorodencom a dojčatám do veku 4 týždňov sa podáva len v nevyhnutných prípadoch.

Je potrebné sa riadiť oficiálnymi pokynmi ohľadne správneho používania antibiotických liekov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

SELEMYCIN sa podáva intramuskulárne alebo intravenózne.

SELEMYCIN sa nesmie miešať s inými liekmi, ale má sa podávať oddelene podľa doporučeného dávkovania a cesty podania.

K stanoveniu správneho dávkovania je potrebné vedieť telesnú hmotnosť pacienta na začiatku liečby.

Pred začatím liečby je tiež potrebné skontrolovať stav renálnych funkcií stanovením sérového kreatinínu alebo výpočtom klírensu endogénneho kreatinínu. Stanovenie dusíka močoviny v krvi (blood urea nitrogen, BUN) je pre tieto účely menej vhodné. Počas terapie je nutná pravidelná kontrola renálnych funkcií.

Kedykoľvek je to možné, odporúča sa sledovať hladinu amikacínu v sére k zaisteniu jej žiaducej výšky. Je vhodné merať ako maximálnu koncentráciu amikacínu v sére (30–90 min po injekcii), ktorá by nemala presiahnuť 35 µg/ml, tak i koncentráciu tesne pred podaním ďalšej dávky, ktorá by nemala byť vyššia než 10 µg/ml. V inom prípade je doporučená úprava dávkovania. U pacientov s normálnou funkciou obličiek je možné i podávanie jedenkrát denne, a v tomto prípade môže maximálna koncentrácia amikacínu v sére presiahnuť 35 µg/ml (pozri časť 4.2 Podávanie 1x denne). Zvyčajná dĺžka liečby je 7–10 dní a celková denná dávka u všetkých typov podávania by nemala prekročiť 15–20 mg/kg/deň.

Pri ťažkých a komplikovaných infekciách, kde liečba amikacínom trvá dlhšie ako 10 dní, je treba znovu zvážiť vhodnosť liečby amikacínom, pretože jej prípadné pokračovanie vyžaduje sledovanie hladiny amikacínu v sére, renálnych, sluchových a vestibulárnych funkcií.

Intravenózne a intramuskulárne dávkovanie u pacientov s normálnou funkciou obličiek

Dospelí a deti staršie ako 12 rokov

U dospelých a dospievajúcich s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min) je doporučená dávka i.m. alebo i.v. 15 mg/kg/deň, ktorá môže byť podaná ako jednorazová dávka alebo rozdelená do 2 jednotlivých dávok podaných v rovnakých časových intervaloch napr.: 7,5 mg/kg každých 12 hodín. Celková denná dávka nemá prekročiť 1,5 g. U pacientov s endokarditídou a febrilnou neutropéniou má byť dávka rozdelená do 2 jednotlivých dávok, pretože nie sú dostatočné údaje potvrdzujúce dávkovanie jedenkrát denne.

Deti vo veku od 4 týždňov do 12 rokov

Deťom s normálnou funkciou obličiek sa odporúča dávka i.m. alebo i.v. 15–20 mg/kg/deň, ktorá môže byť podaná jednorázovo alebo 7,5 mg/kg/deň každých 12 hodín. U pacientov s endokarditídou a febrilnou neutropéniou má byť dávka rozdelená do 2 jednotlivých dávok, pretože nie sú dostatočné údaje potvrdzujúce dávkovanie jedenkrát denne.

Novorodenci

Novorodenci majú dostávať úvodnú dávku vo výške 10 mg/kg a následne 7,5 mg/kg každých 12 hodín (pozri časti 4.4 a 5.2).

Predčasne narodení novorodenci

U predčasne narodených novorodencov je odporúčaná dávka 7,5 mg/kg každých 12 hodín (pozri časti 4.4 a 5.2).

Spôsob podávania

Dospelým sa roztok podáva 30–60 minútovou infúziou.

U pediatrických pacientov závisí množstvo použitého rozpúšťadla od tolerancie pacienta. Roztok má byť podaný v rozmedzí 30–60 minút. Dojčatám sa podáva 1–2 hodinová infúzia.

U pacientov s endokarditídou a u pacientov s febrilnou neutropéniou sa má SELEMYCIN dávkovať dvakrát denne, keďže neexistujú dostatočné údaje pre dávkovanie raz denne.

Podávanie jedenkrát denne

U pacientov s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu ≥ 50 ml/min) je možné zvážiť alternatívne dávkovanie. V týchto prípadoch sa podáva amikacín intravenózne v dávke 15 mg/kg/deň u dospelých alebo 20 mg/kg/deň u detí vo veku 4 týždne alebo staršie. Tento režim podávania je možné zvažovať u bakteriémie, septikémie, pri infekciách respiračného traktu, pri komplikovaných infekciách močového traktu, intraabdominálnych infekciách a empiricky u febrilnej neutropénie. Pre použitie pri postihnutí ostatných orgánov nie je dostatok informácií (pozri tiež monitorovanie maximálnej a minimálnej koncentrácie amikacínu v sére).

Ak je SELEMYCIN indikovaný pri nekomplikovaných infekciách močového traktu, môže byť podané 500 mg v jednej dávke alebo rozdelené do dvoch dávok (250 mg 2x denne).

Zvláštne odporúčanie pre intravenózne infúzie (pozri tiež časť 6)

U pediatrických pacientov závisí množstvo použitého rozpúšťadla na množstve amikacínu tolerovaného pacientom. Jednotlivá dávka sa bežne podáva infúziou trvajúcou 30 až 60 minút.

U dojčiat je potrebné podávať infúziu pomalšie, po dobu 1 až 2 hodiny.

Je potrebné vypočítať dávku presne a pripravený roztok s koncentráciou 50 mg/ml môže byť potrebné ďalej nariediť, aby bolo možné podať správnu dávku predčasne narodenému dieťaťu (pozri tiež časť 6.6).

Trvanie liečby by nemalo prekročiť 7–10 dní a celková denná dávka u všetkých typov podania nemá prekročiť 15–20 mg/kg/deň. U ťažkých a komplikovaných infekcií, kde liečba trvá dlhšie ako 10 dní, je potrebné znovu zvážiť podávanie amikacínu, a v prípade pokračovania terapie monitorovať renálne, sluchové a vestibulárne funkcie rovnako ako hladinu amikacínu v sére.

U nekomplikovaných infekcií vyvolaných mikroorganizmami citlivými na amikacín dochádza k pozitívnej reakcii na liečbu počas 24–48 hodín. Ak nedôjde ku zlepšeniu klinického stavu ani po 3–5 dňoch, má byť podávanie lieku SELEMYCIN prerušené a znovu posúdená citlivosť mikroorganizmov. Neúspešnosť liečby môže byť spôsobená buď necitlivosťou vyvolávajúceho agens alebo prítomnosťou septického ložiska, vyžadujúceho chirurgickú intervenciu.

Podávanie u starších pacientov

(Pozri časť 4.4 „Nefrotoxicita“)

Podávanie pri poruche funkcie obličiek

Podávanie amikacínu musí byť sprevádzané starostlivým sledovaním klinického stavu i laboratórnych hodnôt preto, aby bolo možné upraviť dávkovanie podľa aktuálneho stavu pacienta (vrátane stavov vyžadujúcich dialýzu) (pozri aj časť 4.4 „Nefrotoxicita“).

Pri znížení klírensu kreatinínu pod 50 ml/min sa neodporúča podávať celkovú dennú odporúčanú dávku v jednej dennej dávke, pretože vzhľadom k postihnutiu obličiek by títo pacienti boli vystavení pôsobeniu vysokej koncentracii amikacínu v sére. Pre úpravu dávkovania u pacientov so poruchou funkcie obličiek pozri nižšie.

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné pri obvyklom dávkovaní 2–3 krát denne monitorovať vhodnou metódou sérové hladiny amikacínu. U pacientov so poruchou funkcie obličiek sa dávkovanie upravuje buď znížením podanej dávky pri zachovaní intervalov podávania alebo pri podávaní normálnych dávok predĺžením intervalu medzi jednotlivými dávkami.

Obe dávkovacie schémy sú založené na pacientovej hodnote klírensu kreatinínu alebo sérového kreatinínu, pretože tieto hodnoty sú u pacientov so poruchou funkcie obličiek vo vzájomnom vzťahu s polčasom eliminácie aminoglykozidu. Táto dávkovacia schéma musí byť použitá v spojení so

starostlivým klinickým a laboratórnym sledovaním pacientov a mala by byť podľa potreby upravovaná vrátane modifikácie pri dialýze.

Normálne dávky s dlhšími intervalmi medzi jednotlivými dávkami

Ak nie je dostupná hodnota klírensu kreatinínu a pacientov stav je stabilizovaný, je možné dávkovací interval v hodinách pre normálnu jednotlivú dávku (tzn. takú ktorá by bola podaná pacientom s normálnou funkciou obličiek v dávkovacej schéme 2x denne 7,5 mg/kg) odhadnúť vynásobením hladiny kreatinínu (v mg/100 ml) číslom 9. Ak hladina kreatinínu je 2 mg/100 ml, potom doporučenú jednotlivú dávku (7,5 mg/kg) je potrebné podať každých $2 \times 9 = 18$ hodín.

Zníženie dávky s fixnými intervalmi

Tam, kde je u pacientov s postihnutím renálnych funkcií potrebné zachovať doterajšie intervaly, musia byť dávky znížené. Odporúča sa monitorovanie hladiny amikacínu v sére, aby nedošlo k jeho neprimeranému zvýšeniu. Ak nie sú dostupné hodnoty amikacínu v sére a stav pacienta je stabilizovaný, potom hodnoty sérového kreatinínu a klírens kreatinínu sú najľahšie dostupným ukazovateľom stupňa postihnutia obličiek a ukazovateľom ku stanoveniu výšky dávok.

Aj za týchto okolností sa podáva ako úvodná dávka normálna počiatočná dávka 7,5 mg/kg. Táto dávka je rovnaká ako štandardne odporúčaná dávka, ktorá by bola vyráтанá pre pacienta s normálnou funkciou obličiek, ako bolo opísané vyššie. Udržiavacie dávky podávané v 12 hodinových intervaloch majú byť znížené úmerne poklesu klírens kreatinínu:

Udržiavacia dávka každých 12 hodín=

$$\frac{\text{nameraný klírens kreatinínu(ml/min)} \times \text{vypočítaná základná dávka v mg}}{\text{normálny klírens kreatinínu (ml/min)}}$$

Iná približná pomôcka pre stanovenie zníženého dávkovania v 12 hodinových intervaloch u pacientov, ktorých vyrovnaná hladina kreatinínu je známa, je vydeliť normálnu doporučenú dávku lieku SELEMYCIN hodnotou sérového kreatinínu pacienta (v mg/100 ml).

Všetky tieto výpočtové prístupy sú uvedené len ako všeobecná pomôcka tam, kde nie je dostupné meranie hladín amikacínu v sére a nepredstavujú žiadne rigidné odporúčanie.

4.3 Kontraindikácie

SELEMYCIN je kontraindikovaný u pacientov so známou precitlivosťou na amikacín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Kvôli existencii skríženej alergie medzi aminoglykozidmi je SELEMYCIN kontraindikovaný u pacientov s hypersenzitívnou alebo závažnou toxickou reakciou na podanie akéhokoľvek aminoglykozidu v anamnéze.

SELEMYCIN je tiež kontraindikovaný u pacientov s myasthenia gravis.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pozornosť sa musí venovať pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo s vestibulárnym či obojstranným postihnutím sluchu v anamnéze. Parenterálne podávané aminoglykozidové antibiotiká vyžadujú starostlivé sledovanie klinického stavu pacientov pre svoju potenciálnu ototoxicitu a nefrotoxicitu. Bezpečnosť ich podávania po dobu dlhšiu ako 14 dní nebola stanovená.

Neurotoxická/ototoxická

V súvislosti s podávaním aminoglykozidov sa neurotoxická manifestuje ako vestibulárne a/alebo obojstranné postihnutie sluchu. Riziko ototoxicity aminoglykozidov je vyššie u pacientov s poruchou funkcie obličiek a u pacientov liečených dlhodobo (doba liečby 5 až 7 dní), a to aj u zdravých pacientov. Prvým príznakom býva strata vnímania vysokých tónov, zistiteľná iba audiometricky. Môžu sa objaviť závraty spôsobené vestibulárnou léziou. Ďalšie príznaky neurotoxicity môžu zahŕňať znecitlivenie, mravčenie, svalové zášklby a kŕče. Pacienti, u ktorých sa rozvinulo kochleárne alebo vestibulárne poškodenie, nemusia mať žiadne príznaky počas liečby, ktoré by ich upozornili na toxicitu ôsmeho nervu. Kochleárne aj vestibulárne poškodenie sa môže objaviť až po ukončení terapie ako úplná alebo čiastočná ireverzibilná bilaterálna hluchota alebo závažné závraty. Ototoxicita vyvolaná aminoglykozidmi je zvyčajne ireverzibilná.

Existuje zvýšené riziko ototoxicity u pacientov s mutáciami mitochondriálnej DNA (najmä so substitúciou nukleotidu 1555 A za G v géne 12S rRNA), aj keď hladiny aminoglykozidov v sére sú počas liečby v odporúčanom rozsahu. U takýchto pacientov treba zvážiť alternatívne možnosti liečby.

U pacientov s anamnézou relevantných mutácií alebo hluchoty indukovanej aminoglykozidmi sa má pred podaním zvážiť alternatívna liečba alebo genetické testovanie.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému podávaniu lieku SELEMYCIN so silnými diuretikami (kyselina etakrynová alebo furosemid), pretože samotné diuretiká môžu vyvolať ototoxicitu. Okrem toho pri parenterálnom podaní môžu diuretiká zvýšiť toxicitu aminoglykozidov pozmenením koncentrácie antibiotík v sére a tkanivách (pozri časť 4.5).

Nefrotoxicita

Aminoglykozidy sú potenciálne nefrotoxicke. Nefrotoxicita je nezávislá na maximálnej plazmatickej koncentrácii (C_{max}). Riziko nefrotoxicity je vyššie u pacientov s poruchou renálnej funkcie, u pacientov, ktorí dostávajú vysoké dávky alebo u tých, ktorí sú liečení dlhodobo.

Počas liečby musí byť pacient dobre hydratovaný. Funkcia obličiek musí byť starostlivo monitorovaná obvyklými metódami pred zahájením terapie a denne v priebehu liečby. Ak sa objavia v priebehu liečby známky renálnej dysfunkcie, ako je napr. zvýšené množstvo elementov v moči (erytrocyty, leukocyty, valce), albuminúria, pokles klírensu kreatinínu, zníženie špecifickej hmotnosti moču, zvýšenie BUN, sérového kreatinínu alebo oligúria, vyžaduje to vždy zníženie dávky. Ak sa zvyšuje azotémia alebo ak dochádza k progresívnemu poklesu objemu moču, je nutné ukončiť liečbu.

Zvlášť dôležité je sledovanie obličkových funkcií u starších pacientov, ktorí môžu mať zníženú funkciu obličiek neodhalenú pravidelnými testami, ako je BUN alebo sérový kreatinín. Preukázateľnejšie je vyšetrenie klírens kreatinínu. Monitorovanie renálnej funkcie u starších pacientov liečených aminoglykozidmi je obzvlášť dôležité.

Funkcie obličiek a funkcie *n. vestibulocochlearis* musia byť starostlivo monitorované najmä u pacientov so známou alebo suspektnou poruchou funkcie obličiek pred začatím terapie a tiež u tých pacientov, ktorých obličkové funkcie sú normálne, ale ktorí vykazujú známky renálnej dysfunkcie v priebehu liečby. Sérové koncentrácie amikacínu by sa mali monitorovať tam, kde je to možné, aby boli zabezpečené adekvátne hodnoty, a aby sa zabránilo možným toxickým hodnotám. Moč má byť vyšetrený na špecifickú hmotnosť moču, albuminúriu a prítomnosť buniek alebo valcov. Pravidelne by sa mali merať BUN, sérový kreatinín alebo klírens kreatinínu. Tam, kde to dovoľuje vek pacienta, odporúča sa opakované audiometrické vyšetrenie, hlavne u pacientov, ktorým hrozí vysoké riziko. Príznaky ototoxicity (tinnitus, strata sluchu) alebo nefrotoxicity vyžadujú úpravu dávkovania alebo úplné ukončenie liečby.

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému a/alebo následnému parenterálnemu, perorálnemu alebo lokálnemu podávaniu iných neurotoxických alebo nefrotoxických liečiv (pozri časť 4.5). Z ostatných faktorov, zvyšujúcich riziko toxicity aminoglykozidov, sa uvádza pokročilý vek a dehydratácia.

Vzhľadom na závažnosť možných následkov je potrebné sa vyhnúť súbežnému alebo následnému celkovému, ale aj lokálnemu podávaniu iných ototoxických alebo nefrotoxických látok kvôli možným nežiaducim účinkom (pozri časť 4.5).

Zvýšená nefrotoxicita bola zaznamenaná počas súbežného parenterálneho podávania aminoglykozidov a cefalosporínov. Súbežné podávanie cefalosporínov môže neopodstatnene zvýšiť namerané hodnoty kreatinínu v sére.

Inaktivácia aminoglykozidov je klinicky významná len u pacientov s ťažkou poruchou obličiek. Inaktivácia môže pokračovať i v odobraných vzorkách telesných tekutín určených ku stanoveniu aktivity aminoglykozidov, preto na stanovenie relevantných výsledkov vyžadujú tieto vzorky čo najrýchlejšie spracovanie, zmrazenie alebo ošetrovanie beta-laktamázou.

Neuromuskulárna toxicita

Bol popísaný vznik akútnej svalovej blokády a respiračnej paralýzy po parenterálnej aplikácii, pri preplachovaní v priebehu ortopedických či brušných výkonov alebo pri miestnej liečbe empyému, rovnako ako po perorálnom podaní aminoglykozidov. Na možnosť vzniku respiračnej paralýzy je nutné pamätať pri podaní aminoglykozidov bez ohľadu na spôsob podania, zvlášť pri súčasnom podávaní anestetík, neuromuskulárnych blokátorov (pozri časť 4.5). Ak sa objaví neuromuskulárna blokáda, môže ju upraviť aj podanie i.v. kalciových solí, ale väčšinou vyžaduje mechanickú podporu ventilácie.

Podávanie aminoglykozidov pacientom so svalovým ochorením, ako je napr. myasthenia gravis alebo parkinsonizmus, si vyžaduje osobitnú opatrnosť, pretože na neuromuskulárne spojenia pôsobí podobne ako kurare a môžu zhoršiť svalovú slabosť.

Alergické reakcie

SELEMYCIN obsahuje disiričitan sodný, ktorý môže u vnímavých jedincov vyvolať alergické prejavy, aj veľmi vážne, život ohrozujúce anafylaktické reakcie, alebo menej závažné astmatické stavy. Výskyt týchto stavov v bežnej populácii je málo častý a pravdepodobne nie je vysoký. Častejšie sa objavuje u astmatikov.

Iné

Aminoglykozidy sa pri miestnej aplikácii v rámci chirurgického výkonu absorbujú rýchlo a takmer úplne (s výnimkou močového mechúra). V súvislosti s irigáciou operačného poľa aminoglykozidovými preparátmi (bez ohľadu na jeho rozsiahlosť) bol zaznamenaný vznik ireverzibilnej hluchoty, zlyhanie obličiek a smrti spôsobenej neuromuskulárnou blokádou.

Rovnako ako u iných antibiotík môže použitie amikacínu viesť k pomnoženiu necitlivých mikroorganizmov, čo vyžaduje začatie vhodnej liečby.

Po podaní amikacínu do sklovca bol hlásený makulárny infarkt, niekedy vedúci k permanentnej strate zraku.

Pediatrická populácia

Aminoglykozidy sa majú používať s opatrnosťou u predčasne narodených novorodencov a novorodencov narodených v termíne, pretože v dôsledku nezrelosti obličiek sa predlžuje polčas amikacínu v sére.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Antibakteriálna účinnosť sa zvyšuje v kombinácii amikacínu (inhibujúceho syntézu proteínov) a penicilínov so širokým spektrom alebo zodpovedajúcich cefalosporínov (inhibujúcich syntézu bunkovej steny aj u gramnegatívnych baktérií).

Toxicita amikacínu sa zvyšuje pri súčasnom alebo bezprostredne nadväzujúcom podaní týchto látok: akákoľvek iné aminoglykozidové antibiotiká; ďalšie neurotoxické, ototoxické alebo nefrotoxické látky (napr. bacitracín, cisplatina, amfotericín B, cyklosporín, takrolimus, vankomycín, cefaloridín, paromomycín, viomycín, polymyxín B a kolistín); silné diuretiká (napr. furosemid, kyselina etakrynová), ktoré sami o sebe môžu pôsobiť ototoxicky. Okrem toho pri intravenóznom podaní môžu diuretiká zvýšiť toxicitu aminoglykozidov pozmenením koncentrácie antibiotík v sére a tkanivách (pozri časť 4.4).

Zníženie sérovej aktivity sa môže objaviť aj vtedy, ak sú aminoglykozidové a penicilínové antibiotiká podávané oddelenými cestami *in vivo*.

Pri súčasnom použití aminoglykozidov s bisfosfonátmi existuje zvýšené riziko hypokalciémie.

Pri súčasnom použití aminoglykozidov so zlúčeninami platiny existuje zvýšené riziko nefrotoxicity a ototoxicity (pozri časť 4.4).

Súbežne podávaný tiamín (vitamín B1) môže byť znehodnotený reaktívnym disiričitanom sodným, ktorý je súčasťou liekovej formy.

Indometacín môže u novorodencov zvyšovať plazmatické koncentrácie amikacínu.

Na riziko vzniku respiračnej paralýzy je potrebné myslieť pri súčasnom podávaní anestetík, neuromuskulárnych blokátorov (sukcinylcholín, dekamethonium, atrakúrium, rokurónium, vekurónium) alebo u pacientov, ktorí dostávajú masívne transfúziu krvi s citrátom (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Amikacín sa smie podať tehotnej žene a novorodencom len, ak je to nevyhnutne potrebné a pod dohľadom lekára (pozri časť 4.4).

O použití aminoglykozidov v tehotenstve sú dostupné len obmedzené údaje. Aminoglykozidy vrátane amikacínu prechádzajú placentou, a preto môžu spôsobiť poškodenie plodu, ak sú podané tehotnej žene. Sú známe prípady úplnej ireverzibilnej bilaterálnej kongenitálnej hluchoty detí, ktorých matky počas tehotenstva užívali streptomycín. Hoci po inom aminoglykozidovom antibiotiku podávanom tehotným ženám žiadne vážne poruchy plodu alebo novorodenca neboli zaznamenané, možnosť poškodenia nemožno vylúčiť.

Keď je žena liečená amikacínom tehotná alebo ak dôjde k otehotneniu počas liečby, je nutné ženu upozorniť na možné riziko pre plod.

Dojčenie

O prestupe amikacínu do mlieka nie sú žiadne informácie. Je potrebné zvážiť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť liečbu.

Fertilita

V reprodukčných štúdiách toxicity na potkanoch a myšiach neboli zistené poruchy fertility ani poškodenie plodu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neboli uskutočnené žiadne štúdie účinku na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Kvôli výskytu niektorých nežiaducich účinkov (pozri časť 4.8) môže byť ovplyvnená schopnosť viesť a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Všetky aminoglykozidy môžu pôsobiť ototoxicky, nefroticky alebo vyvolať neuromuskulárnu blokádu. Nežiaduce účinky sa vyskytujú častejšie u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u pacientov liečených inými ototoxickými či nefrotoxickými liekmi, u pacientov liečených dlhodobo a/alebo pri podávaní vyšších dávok ako sú dávky odporúčané (pozri časť 4.4).

Neurotoxicita - ototoxicita

Môže dôjsť ku strate sluchu a/alebo poruchám rovnováhy. Amikacín primárne ovplyvňuje sluchové funkcie. Prvým príznakom kochleárneho postihnutia býva strata vnímania vysokých tónov, ktorá predchádza strate sluchu a je zistiteľná len audiometricky.

Neurotoxicita - neuromuskulárna blokáda

Akútna svalová paralýza a apnoe sa môžu objaviť ako následok liečby aminoglykozidmi.

Nefrotoxicita

Nefrotoxicita sa môže prejaviť zvýšením sérového kreatinínu, albuminúriou, prítomnosťou elementov v moči, azotémiou a oligúriou. Poruchy funkcie obličiek sú zvyčajne reverzibilné a po vysadení liečby sa upravujú.

V rámci postmarketingových štúdií boli u amikacínu zaznamenané prípady toxického nefropatie a akútneho zlyhania obličiek.

Ostatné

Zriedkavo boli v súvislosti s liečbou amikacínom zaznamenané vyrážka, horúčka, bolesti hlavy, parestézie, tras, nauzea a vracanie, eozinofília, artralgia, anémia, hypotenzia a znížené hodnoty magnézia. Anafylaktická odpoveď (anafylaktická reakcia, anafylaktický šok a anafylaktoidné reakcie), bronchospazmus, precitlivosť, svrbenie a žihľavka boli pozorované v priebehu postmarketingového sledovania.

Nasledujúca tabuľka podľa MedDRA databázy obsahuje všetky zaznamenané nežiaduce účinky podľa orgánových systémov a ich frekvenciu podľa nasledujúcich kategórií: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

Triedy orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Infekcie a nákazy	menej časté	Superinfekcie a kolonizácia rezistentných kmeňov baktérií alebo kvasiniek ^a
Poruchy krvi a lymfatického systému	zriedkavé	Anémia, eozinofília
Poruchy imunitného systému	neznáme	Anafylaktická odpoveď (anafylaktická reakcia, anafylaktický šok a anafylaktoidné reakcie), precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	zriedkavé	Hypomagneziémia
Poruchy nervového systému	neznáme	Paralýza
	zriedkavé	Tras, parestézia, bolesť hlavy, poruchy rovnováhy ^a
Poruchy oka	zriedkavé	Slepota ^b , infarkt sietnice ^b
Poruchy ucha a labyrintu	zriedkavé	Tinnitus, nedoslýchavosť
	neznáme	Hluchota, neurosenzorická hluchota
Poruchy ciev	zriedkavé	Hypotenzia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	neznáme	Apnoe, bronchospazmus
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	Nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	Vyrážka
	zriedkavé	Svrbenie, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	zriedkavé	Artralgia, zášklby svalov ^a
Poruchy obličiek a močových ciest	neznáme	Akútne zlyhanie obličiek, toxická nefropatia, bunky v moči ^a
	zriedkavé	Oligúria ^a , zvýšenie krvného kreatinínu ^a , albuminúria ^a , azotémia ^a , erytrocyty v moči ^a , leukocyty v moči ^a
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	zriedkavé	Horúčka

^a Pozri časť 4.4.

^b Amikacín nie je určený na intravitreálne použitie. Po podaní amikacínu intravitreálne (aplikácia do sklovca) bol hlásený výskyt slepoty a infarktu sietnice.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní existujú riziká nefrotoxických, ototoxických a neurotoxických (neuromuskulárna blokáda) reakcií. Neuromuskulárna blokáda s respiračnou paralýzou si vyžaduje primeranú liečbu vrátane podania iónov kalcia (napr. vo forme glukonátu alebo laktobionátu v 10–20% roztoku, pozri časť 4.4). Pri ťažkom predávkovaní alebo toxickej reakcii pomôže odstrániť amikacín z krvi peritoneálna dialýza alebo hemodialýza. U novorodencov je efektívnejšia výmenná transfúzia krvi. Hladiny amikacínu sú tiež znižované v priebehu kontinuálnej artériovenózneho hemofiltrácie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Aminoglykozidové antibiotiká, Iné aminoglykozidy

ATC kód: J01GB06

Amikacín je semi-syntetické aminoglykozidové antibiotikum so širokým spektrom odvodené od kanamycínu s rýchlym nástupom baktericídneho účinku prevažne proti gramnegatívnym baktériám. Pôsobí inhibíciou proteosyntézy vnímavých mikróbov; väzbou na ribozómy vyvolá "chybné čítanie" mRNA.

Citlivé gramnegatívne baktérie sú kmene *Pseudomonas sp.*, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Proteus sp.* (indol-pozitívne aj indol-negatívne), *Klebsiella sp.*, *Enterobacter - Serratia sp.*, *Salmonella sp.*, *Shigella sp.*, *Acinetobacter sp.*, *Citrobacter freundii*, *Providencia sp.*

Zo skupiny grampozitívnych mikróbov je voči amikacínu najcitlivejší *Staphylococcus sp.*, a to kmene produkujúce aj neprodukujúce penicilinázu a kmene rezistentné na meticilín.

Voči amikacínu sú citlivé aj početné kmene rezistentné voči niektorým iným aminoglykozidom; rezistencia voči amikacínu je u prvotne citlivých kmeňov veľmi vzácna a objavuje sa až po niekoľkoročnom používaní a len v nízkom percente v porovnaní s inými aminoglykozidmi.

Necitlivé sú: *Streptococcus sp.*, *Pneumococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Meningococcus sp.*, *Legionella sp.*, anaeróbne baktérie vrátane *Bacteroides sp.* a *Clostridium difficile*, *Chlamydia sp.* a *Mykoplasma sp.*
O účinkoch na makroorganizmy pozri časti 4.4 a 4.6.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U normálnych dospelých jedincov je priemerný biologický polčas mierne cez 2 hodiny s priemerným celkovým distribučným objemom 24 l. Väzba na sérové proteíny sa pohybuje od 0 do 11 %, renálny klírens je 94 ml/min u jedincov s normálnou renálnou funkciou. Amikacín je primárne vylučovaný glomerulárnou filtráciou. Pacienti s poruchami funkcie obličiek alebo s narušenou glomerulárnou filtráciou vylučujú látku pomalšie, čím sa predlžuje jej biologický polčas. Preto je dôležité dôkladne monitorovať renálne funkcie a v závislosti na výsledkoch príslušne upravovať dávkovaciu schému.

Amikacín sa po i.m. podaní rýchlo absorbuje a je dobre lokálne znášajú, maximálne hladiny v plazme dosiahne za 30 až 60 minút po i.m. injekcii a terapeutická dávka udrží účinnú hladinu po 8 až 12 hodín. Amikacín dobre preniká do orgánov a sekrétov; údaje zo štúdií viacnásobných denných dávok ukázali, že u zdravých dojčiat dosahuje v cerebrospinálnej tekutine 10 % až 20 % hladiny v plazme, pri meningitídach až 50 %. Preniká placentárnou bariérou, vo fetálnej plazme dosahuje až 16 % maximálnej koncentrácie materskej plazmy, polčas vo fetálnom obehu je 3,7 hodín.

O prestupe do materského mlieka chýbajú údaje.

Intramuskulárne a intravenózne podávanie

U novorodencov a čiastočne aj u predčasne narodených novorodencov je renálna eliminácia amikacínu znížená.

V samostatnej štúdií u novorodencov (1–6 dní po narodení) boli títo pacienti rozdelení podľa novorodeneckej hmotnosti (< 2000, 2000–3000 a > 3000 g). Amikacín bol podávaný intramuskulárne a/alebo intravenózne v dávke 7,5 mg/kg. U novorodencov s telesnou hmotnosťou >3000 g bol klírens 0,84 ml/min/kg a terminálny polčas bol okolo 7 hodín. V tejto skupine bol iniciálny distribučný objem 0,3 ml/kg a distribučný objem v rovnovážnom stave 0,5 mg/kg. V skupine s nižšou pôrodnou

hmotnosťou bol klírens/kg nižší a poľas dlhší. Opakované podávanie dávok každých 12 hodín vo všetkých skupinách nepreukázalo po 5 dňoch akumuláciu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje aj klinické skúšky svedčia pre nižšiu nefrotoxicitu amikacínu v porovnaní s gentamicínom, sisomycínom a tobramycínom. Dlhodobé štúdie na zvieratách na zhodnotenie karcinogénneho potenciálu sa neuskutočnili a mutagenita nebola hodnotená. Amikacín podávaný potkanom v dávkach desaťkrát presahujúcich dennú ľudskú dávku neovplyvnil fertilitu samíc alebo samcov.

O účinku na plod a fertilitu pozri časť 4.6.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Dihydrát citrónanu sodného, disiričitan sodný, kyselina sírová, voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

SELEMYCIN sa zásadne nepodáva v infúzii spolu s iným liekom, musí byť aplikovaný oddelene. Riedi sa 0,9% roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy (pozri časti 4.2, 6.3 a 6.6).

Odporúča sa vizuálne skontrolovať roztok na prítomnosť cudzorodých častíc alebo zmenu farby pred jeho podaním.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Po zriedení 0,9% roztokom chloridu sodného alebo 5% roztokom glukózy na koncentrácie 0,25 až 5 mg/ml bola chemická a fyzikálna stabilita preukázaná po dobu 24 hodín pri teplote do 25°C.

Z mikrobiologického hľadiska má byť liek použitý okamžite. Ak nie je použitý okamžite, čas skladovania a podmienky uchovávania pred použitím sú v zodpovednosti užívateľa a normálne by čas skladovania nemal byť dlhší ako 24 hodín pri teplote 2 až 8°C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajújte pri teplote do 25°C v pôvodnom obale. Neuchovávajújte v chladničke alebo mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulka z číreho skla (trieda I) s objemom 2 ml, PVC zásobník uzavretý PE fóliou, papierová škatuľka.

Veľkosť balenia

5, 10, 50 a 100 ampuliek

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pre použitie u dospelých sa jednotlivá dávka nariedi do 100 až 200 ml 0,9% roztoku chloridu sodného alebo 5% roztoku glukózy (pozri časť 4.2).

Len na jednorazové použitie. Zlikvidujte všetok nepoužitý obsah.

Roztok môže stmavnúť od bezfarebnej až do bledožltej farby, neznamená to stratu účinnosti.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

15/0360/14-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 23. decembra 2014

Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. mája 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024