

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Amikacin Galenika, 100 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju

Amikacin Galenika, 500 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju

INN: amikacin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Amikacin Galenika, 100 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju:

2 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 100 mg amikacina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 2 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 2,64 mg natrijum-metabisulfita (E223) i približno 3,08 mg (0,13 mmol) natrijuma po dozi.

Amikacin Galenika, 500 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju:

2 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 500 mg amikacina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 2 mL rastvora za injekciju/infuziju sadrži 13,2 mg natrijum-metabisulfita (E223) i približno 14,96 mg (0,65 mmol) natrijuma po dozi.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju.

Sterilan, bistar, bezbojan do svetložut rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Amikacin je polusintetski aminoglikozidni antibiotik koji deluje na širok spektar Gram-negativnih mikroorganizama, uključujući *Pseudomonas spp.* i neke Gram-pozitivne mikroorganizme.

Osetljivi Gram-negativni mikroorganizmi su *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, indol-pozitivni i indol-negativni *Proteus spp.*, *Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp.*, *Minea-Harralae*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella*, *Shigella*, *Acinetobacter* i *Providencia spp.*

Mnogi sojevi ovih Gram-negativnih mikroorganizama, koji su rezistentni na gentamicin i tobramicin, pokazuju *in vitro* osetljivost na amikacin.

Najvažniji Gram-pozitivni mikroorganizam osetljiv na amikacin je *Staphylococcus aureus*, uključujući i neke meticilin rezistentne sojeve. Amikacin pokazuje određenu aktivnost protiv ostalih Gram-pozitivnih mikroorganizama, uključujući neke sojeve *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci* i *Streptococcus pneumoniae*.

Amikacin je indikovano u kratkotrajnom lečenju ozbiljnih infekcija izazvanih osetljivim sojevima Gram-negativnih bakterija, uključujući *Pseudomonas spp.* Iako amikacin ne predstavlja lek izbora u terapiji infekcija uzrokovanih stafilokokama, u nekim situacijama može biti indikovano za lečenje utvrđenih ili suspektih stafilokoknih infekcija. Ove situacije obuhvataju: započinjanje terapije teških infekcija kada se sumnja da je uzročnik infekcije Gram-negativni mikroorganizam ili stafilokok, kad je pacijent alergičan na druge antibiotike, kao i u slučajevima mešovite infekcije stafilokokama i Gram-negativnim mikroorganizmima.

Terapija amikacinom se može započeti i pre dobijanja rezultata antibiograma. Hirurške procedure treba sprovoditi u slučajevima kada su indikovane.

Treba uzeti u obzir zvanične smernice o adekvatnoj upotrebi antibiotika.

4.2. Doziranje i način primene

Amikacin injekcije se mogu primenjivati intramuskularno ili intravenski.

Amikacin ne treba mešati sa drugim lekovima, već se primenjuje zasebno, u preporučenoj dozi i preporučenim načinom primene.

Pre terapije je potrebno izmeriti telesnu masu pacijenta, da bi se mogla izračunati pravilna doza leka.

Bubrežnu funkciju treba procenjivati merenjem koncentracije serumskog kreatinina ili izračunavanjem klirensa endogenog kreatinina. Određivanje koncentracije azotnih materija u krvi je mnogo manje pouzdan metod za procenu bubrežne funkcije. Bubrežnu funkciju treba kontrolisati periodično u toku terapije.

Kad god je moguće treba odrediti koncentraciju amikacina u krvi, da bi se obezbedila adekvatna, ali ne i prekomerna doza leka. Poželjno je naizmenično meriti maksimalnu i minimalnu koncentraciju leka u serumu tokom terapije. Treba izbegavati maksimalne koncentracije preko 35 mikrograma/mL (30-90 minuta nakon injekcije) i minimalne koncentracije leka iznad 10 mikrograma/mL (neposredno pre primene sledeće doze). Dozu leka treba prilagoditi, kao što je naznačeno. Kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom lek se može primeniti u jednoj dnevnoj dozi. U tom slučaju maksimalna koncentracija amikacina može da bude veća od 35 mikrograma/mL.

Kod većine infekcija preporučuje se intramuskularna primena, ali kod infekcija koje ugrožavaju život, ili u slučaju da intramuskularna primena nije moguća, može se primenjivati intravenski, kao spora bolus injekcija (2-3 minuta) ili infuzija (0,25% tokom 30 minuta).

Intramuskularna ili intravenska primena

Pri preporučenoj dozi, nekomplikovane infekcije izazvane osetljivim mikroorganizmima bi trebalo da odgovore na terapiju u roku od 24-48 sati. U slučaju da klinički odgovor izostane u roku od 3-5 dana, treba primeniti alternativnu terapiju.

Ukoliko je neophodno, odgovarajući rastvarači za intravensku primenu su 0,9% NaCl i 5% glukoza. Jednom pripremljen rastvor je neophodno odmah primeniti.

Odrasli i deca starija od 12 godina: preporučena intramuskularna ili intravenska doza za odrasle ili adolescente sa normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥ 50 mL/min) je 15 mg/kg dnevno, koja može da se primeni kao jedna dnevna doza ili podeljena u dve jednake doze od 7,5 mg/kg, na svakih 12 sati. Ukupna dnevna doza ne sme da pređe 1,5 g. Kod pacijenata sa endokarditisom i febrilnom neutropenijom, doziranje treba da bude dva puta dnevno, jer ne postoje podaci koji bi podržali doziranje jednom dnevno.

Deca starosti od 4 nedelje do 12 godina: preporučena intramuskularna ili intravenska (spora intravenska infuzija) doza za decu sa normalnom funkcijom bubrega je 15-20 mg/kg dnevno, koja može da se primeni kao jedna dnevna doza ili podeljena u dve jednake doze od 7,5 mg/kg, na svakih 12 sati. Kod pacijenata sa endokarditisom i febrilnom neutropenijom, doziranje treba da bude dva puta dnevno, jer ne postoje podaci koji bi podržali doziranje jednom dnevno.

Novorođenčad: početna udarna doza je 10 mg/kg, nakon koje se primenjuje 7,5 mg/kg svakih 12 sati (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Prevremeno rođene bebe: preporučena doza je 7,5 mg/kg svakih 12 sati (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Uobičajeno trajanje terapije je 7 do 10 dana. Ukupna dnevna doza leka, primenjenog i intramuskularno i intravenski, ne treba da prelazi 15-20 mg/kg dnevno. U slučaju teških i komplikovanih infekcija, kada se razmatra trajanje terapije duže od 10 dana, treba ponovo proceniti primenu amikacina. Ukoliko se nastavi sa lečenjem, neophodno je pratiti funkciju bubrega, sluha i centra za ravnotežu, kao i koncentraciju amikacina u serumu.

Ukoliko tokom 3-5 dana nema kliničkog odgovora, potrebno je prekinuti terapiju i ponovo uraditi antibiogram. Neuspeh terapije može da nastane zbog rezistencije mikroorganizama ili zbog prisustva apscesa koji zahtevaju hiruršku drenažu.

Intravenska primena

Kod odraslih, rastvor za infuziju se primenjuje tokom 30 do 60 minuta.

Posebne preporuke za intravensku primenu

Kod pedijatrijskih pacijenata količina korišćenog rastvarača zavisi od količine amikacina koju pacijent podnosi. Rastvor treba primeniti u obliku infuzije tokom 30 do 60 min. Infuziju odojčadi treba davati tokom 1 do 2 sata.

Stariji pacijenti

Amikacin se izlučuje putem bubrega. Kada god je moguće, potrebno je proceniti funkciju bubrega i prilagoditi dozu na način koji je opisan ispod (Oštećena funkcija bubrega).

Infekcije opasne po život i/ili one koje prouzrokuje *Pseudomonas*

Doza za odrasle se može povećati na 500 mg svakih 8 sati, ali ne sme preći 1,5 g dnevno, niti se sme davati duže od 10 dana. Maksimalna doza za odrasle od 15 g se ne sme prekoračiti.

Infekcije urinarnog trakta (osim *Pseudomonas* infekcija)

7,5 mg/kg dnevno podeljeno u dve jednake doze (što je ekvivalentno 250 mg dva puta dnevno kod odraslih). Budući da se aktivnost amikacina povećava sa povećanjem pH, istovremeno se mogu dati lekovi za alkalizaciju urina.

Oštećena funkcija bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 50 mL/min) nije poželjna primena ukupne preporučene doze amikacina u vidu jedne dnevne doze, jer pacijenti mogu biti produženo izloženi velikim koncentracijama leka. Videti u nastavku teksta prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji lek primaju obično u dve ili tri podeljene dnevne doze, potrebno je pratiti koncentraciju amikacina u serumu, kad god je to moguće. Kod ovih pacijenata dozu treba prilagoditi na taj način što se ili smanjuje doza leka koja se primenjuje u preporučenim (fiksni) intervalima ili se produžavaju intervali između preporučenih doza.

Obe metode su zasnovane na vrednosti klirensa kreatinina ili vrednosti kreatinina u serumu pacijenta, s obzirom na činjenicu da je utvrđena korelacija između ovih vrednosti i poluvremena eliminacije aminoglikozida kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Ovi režimi doziranja moraju biti korišćeni uz pažljivo kliničko i laboratorijsko praćenje pacijenta, a po potrebi ih treba modifikovati, uključujući korekciju u slučaju sprovođenja dijalize.

Primena preporučenih doza u produženim intervalima između doza:

Ukoliko nije moguće odrediti klirens kreatinina, a stanje pacijenta je stabilno, onda se dozni interval u satima za preporučenu dozu (ona koja bi se primenila kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom, tj. 7,5 mg/kg, dva puta dnevno), može izračunati množenjem vrednosti serumskog kreatinina (mg/100 mL) sa 9; npr. ako je vrednost serumskog kreatinina 2 mg/100 mL, onda se preporučena pojedinačna doza (7,5 mg/kg) primenjuje svakih 18 sati.

Koncentracija serumskog kreatinina (mg/100 mL)		Interval između doza (7,5 mg/kg, i.m.) amikacina (sati)
1,5		13,5
2,0		18,0
2,5		22,5
3,0		27,0
3,5	x 9 =	31,5
4,0		36,0
4,5		40,5

5,0
5,5
6,0

45,0
49,5
54,0

S obzirom na to da bubrežna funkcija može značajno da varira tokom terapije, koncentraciju serumskog kreatinina treba često meriti, a dozni režim modifikovati, ukoliko je neophodno.

Primena smanjenih doza u fiksnim intervalima između doza

Doza leka se mora smanjiti, ukoliko je poželjna primena injekcija amikacina u preporučenim doznim intervalima, a bubrežna funkcija je oštećena. Kod ovih pacijenata je potrebno meriti koncentraciju amikacina u serumu, da bi se obezbedila pravilna primena i izbegla prekomerna koncentracija leka u serumu. Ukoliko metode za određivanje koncentracije amikacina u plazmi nisu dostupne, a stanje pacijenta je stabilno, onda se za određivanje adekvatne doze leka, mogu koristiti serumski kreatinin i klirens kreatinina kao pouzdani parametri stepena oštećenja bubrežne funkcije.

Terapiju treba započeti primenom udarne doze od 7,5 mg/kg. Ova inicijalna doza je ista kao doza koja se preporučuje pacijentima sa normalnom bubrežnom funkcijom, kao što je opisano u tekstu iznad.

Da bi se odredila doza održavanja, koja se primenjuje na svakih 12 sati, udarnu dozu treba smanjiti proporcionalno smanjenju klirensa kreatinina pacijenta:

Doza održavanja na svakih 12 sati:
$$\frac{\text{utvrđeni klirens kreatinina (mL/min)} \times \text{izračunata udarna doza (mg)}}{\text{normalni klirens kreatinina (mL/min)}}$$

Alternativno, smanjenje doze koje se primenjuje na 12 sati (kod pacijenata kod kojih su poznate vrednosti kreatinina u serumu u stanju ravnoteže), se može odrediti na taj način što se normalna preporučena doza podeli sa vrednošću serumskog kreatinina.

Gore navedene preporuke nisu obavezujuće, već su samo vodič za doziranje kod onih pacijenata kod kojih određivanje amikacina u serumu nije moguće.

Intraperitonealna primena

Nakon eksplorativnog postupka kod utvrđenog peritonitisa ili nakon kontaminacije peritoneuma nastale zbog izlivanja crevnog sadržaja za vreme operativnog zahvata, amikacin se može upotrebiti kao sredstvo za irigaciju nakon prestanka dejstva anestezije u koncentracijama od 0,25% (2,5 mg/mL). Intraperitonealna primena se ne preporučuje kod male dece.

Ostali načini primene

Amikacin se u koncentraciji od 0,25% (2,5 mg/mL) može koristiti i kao rastvor za ispiranje šupljina apscesa, pleuralne šupljine, peritoneuma i moždanih komora.

4.3. Kontraindikacije

Amikacin je kontraindikovano kod pacijenata sa poznatom preosetljivošću na amikacin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Primena bilo kog aminoglikozida je kontraindikovana kod pacijenata sa istorijom preosetljivosti ili ozbiljnih toksičnih reakcija na aminoglikozide, jer postoji ukrštena preosetljivost na lekove iz iste grupe.

Aminoglikozidi mogu otežati neuromuskularnu transmisiju i ne treba ih primenjivati kod pacijenata sa mijastenijom gravis.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti moraju biti dobro hidrirani tokom terapije amikacinom.

Neophodan je oprez kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, oštećenjem sluha, poremećajem ravnoteže i smanjenom glomerularnom filtracijom. Pacijenti koji parenteralno primaju aminoglikozide,

moraju biti pod strogim kliničkim nadzorom zbog potencijalne ototoksičnosti i nefrotoksičnosti ovih lekova. Nije ustanovljena bezbednost pri primeni ovog leka duže od 14 dana.

Pre početka lečenja je potrebno uraditi audiogram i ponoviti ga u toku lečenja, ukoliko se očekuje da terapija traje 7 dana ili duže kod pacijenta sa oštećenjem bubrežne funkcije ili 10 dana kod ostalih pacijenata.

Nefrotoksičnost

Aminoglikozidi su potencijalno nefrotoksični. Nefrotoksičnost je nezavisna od maksimalne koncentracije leka u plazmi. Rizik od pojave nefrotoksičnosti je veći kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, kod primene većih doza ili u toku produžene terapije.

Pacijente je potrebno dobro hidrirati, dok funkciju bubrega treba ispitati uobičajenim metodama pre početka lečenja, a zatim i svakodnevno tokom lečenja. Potrebno je smanjiti dozu, ukoliko se jave znaci poremećaja funkcije bubrega kao što su kristali, eritrociti i leukociti u urinu, albuminurija, smanjenje klirensa kreatinina, smanjenje specifične gustine urina, povećanje azotnih materija u krvi i serumskog kreatinina ili oligurija. Ukoliko dođe do povećanja azotemije ili progresivnog smanjenja diureze, lečenje treba prekinuti.

Stariji pacijenti mogu imati oslabljenu bubrežnu funkciju koja ne mora biti vidljiva na osnovu rezultata rutinskih skrining testova (npr. vrednost azotnih materija u krvi i serumski kreatinin). U ovom slučaju je mnogo korisnije određivanje klirensa kreatinina. Redovno praćenje bubrežne funkcije je naročito važno kod starijih pacijenata na terapiji aminoglikozidima.

Funkciju bubrega i osmog kranijalnog nerva treba pažljivo pratiti, naročito kod pacijenata sa poznatim ili suspektim oštećenjem bubrežne funkcije na početku lečenja, kao i kod pacijenata sa inicijalno očuvanom funkcijom bubrega koji tokom terapije razviju znakove bubrežne disfunkcije. Kad god je moguće, treba odrediti koncentraciju amikacina u krvi, da bi se obezbedila adekvatna i izbegla potencijalno toksična koncentracija leka. Potrebna je biohemijska analiza urina, u cilju otkrivanja smanjene specifične gustine, povećanog izlučivanja proteina i prisustva ćelija ili kristala u urinu. Periodično treba meriti koncentraciju azotnih materija u krvi i serumskog kreatinina ili odrediti klirens kreatinina. Kad god je moguće, treba uraditi i niz audiograma kod pacijenata dovoljno starih za ovu vrstu analize, a naročito kod visokorizičnih pacijenata. Ukoliko dođe do pojave ototoksičnosti (vrtoglavica, vertigo, zujanje u ušima, bubnjanje u ušima i gubitak sluha) ili nefrotoksičnosti, lečenje treba prekinuti ili prilagoditi dozu.

Treba izbegavati istovremenu i/ili sekvencijalnu sistemsku, oralnu ili topikalnu primenu drugih neurotoksičnih ili nefrotoksičnih lekova, a posebno lekova kao što su bacitracin, cisplatin, amfotericin B, cefaloridin, paromomicin, viomicin, polimiksin B, kolistin, vankomicin i drugi aminoglikozidi. Duboka starost i dehidracija su dodatni faktori koji mogu povećati rizik od toksičnosti.

Pacijente sa postojećim oštećenjem funkcije bubrega treba ispitati uobičajenim metodama pre započinjanja terapije, a zatim i svakodnevno tokom lečenja. Dnevne doze je potrebno smanjiti i/ili produžiti interval između doza u zavisnosti od koncentracije serumskog kreatinina, da bi se izbegla akumulacija preterano visokih koncentracija leka u krvi i smanjio rizik od ototoksičnosti. Redovno praćenje koncentracije leka u serumu, kao i bubrežne funkcije je naročito važno kod starijih pacijenata koji mogu imati smanjenu bubrežnu funkciju, a koja ne mora biti vidljiva rutinskim skrining testovima (npr. urea i serumski kreatinin).

Neurotoksičnost

Neurotoksičnost, ispoljena u vidu vestibularne i/ili bilateralne ototoksičnosti, se može javiti kod pacijenta koji su lečeni aminoglikozidima. Rizik od pojave ototoksičnosti izazvane aminoglikozidima, je veći kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije, primene većih doza ili u toku terapije duže od 5-7 dana, čak i kod zdravih osoba. Obično se prvo javlja gubitak sluha za tonove visoke frekvence, koji se može otkriti jedino audiometrijskim ispitivanjem. Može se javiti i vertigo, kao posledica vestibularnog oštećenja. Drugi znaci neurotoksičnosti uključuju osećaj trnjenja, mravinjanja, podrhtavanja mišića i konvulzije.

Ototoksičnost

Rizik od pojave ototoksičnosti izazvane aminoglikozidima se povećava sa stepenom izloženosti konstantno visokim maksimalnim ili visokim koncentracijama leka u serumu pre primene naredne doze leka. Pacijenti kod kojih se javi kohlearno ili vestibularno oštećenje, ne moraju u toku lečenja imati simptome koji bi ih upozorili na oštećenje osmog kranijalnog nerva, već se nakon prekida lečenja može javiti totalni ili parcijalni

ireverzibilni bilaterani gubitak sluha ili izražen vertigo. Ototoksičnost izazvana aminoglikozidima je obično ireverzibilna.

Pacijenti sa mutacijama mitohondrijalne DNK, (naročito supstitucijom A u G u okviru nukleotida 1555 u 12S rRNK genu) mogu imati povećan rizik od ototoksičnosti, čak i kada se vrednosti aminoglikozida u serumu pacijenta nalaze unutar preporučenih granica. Kod ovih pacijenata treba razmotriti primenu alternativne terapije.

U slučaju da postoje porodična istorija relevantnih mutacija ili gluvoće izazvane aminoglikozidima, treba razmotriti primenu alternativne terapije ili genetsko testiranje pre primene leka.

Neuromuskularna toksičnost

Prijavljeni su slučajevi neuromuskularne blokade i respiratorne paralize nakon parenteralne primene, lokalne instilacije (npr. ortopedska i abdominalna irigacija ili lokalno lečenje empijama), kao i nakon oralne primene aminoglikozida. Treba uzeti u obzir mogućnost pojave respiratorne paralize kod pacijenata koji primaju aminoglikozide bilo kojim putem primene, a naročito kod pacijenata koji istovremeno primaju anestetike, miorelaksanse, kao što su tubokurarin, suksinilholin, dekametnijum, atrakurijum, rokuronijum, vekuronijum; ili obilne transfuzije krvi antikoagulisane citratom. Ukoliko dođe do pojave neuromuskularne blokade, treba primeniti soli kalcijuma (neutrališu dejstvo aminoglikozida na razvoj respiratorne paralize), mada može biti neophodna i mehanička ventilacija. Neuromuskularna blokada i muskularna paraliza zapažena je kod laboratorijskih životinja kojima su primenjivane velike doze amikacina.

Amikacin se ne sme primenjivati kod pacijenata sa mijastenijom gravis. Neophodan je oprez prilikom primene aminoglikozida kod pacijenata sa muskularnim poremećajima, kao što je parkinsonizam. Ovi lekovi mogu pogoršati mišićnu slabost, usled njihovog potencijalnog dejstva na neuromuskulanu spojnicu, koje je slično kurareu.

Alergijske reakcije

Amikacin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa subkliničkim renalnim oštećenjem ili oštećenjem osmog kranijalnog nerva uzrokovanim primenom drugih nefrotoksičnih i/ili ototoksičnih lekova kao što su streptomycin, dihidrostreptomycin, gentamicin, tobramicin, kanamicin, neomicin, polimiksin B, kolistin, cefaloridin ili viomicin, jer toksičnost može biti aditivna. Kod ovih pacijenata amikacin treba koristiti samo ukoliko lekar proceni da terapijska korist prevazilazi potencijalne rizike.

Velike doze amikacina primenjene u toku hirurške intervencije mogu izazvati prolazni mijastenični sindrom.

Lek Amikacin Galenika sadrži natrijum-metabisulfit (E223), koji može izazvati alergijske reakcije, uključujući simptome anafilakse i životno ugrožavajuće ili manje ozbiljne astmatične epizode kod određenog broja osetljivih ljudi. Ukupna prevalenca preosetljivosti na sulfite u opštoj populaciji nije česta i verovatno je niska. Preosetljivost na sulfite se češće sreće kod osoba sa astmom nego u opštoj populaciji.

Primena leka kod dece

Aminoglikozidi se primenjuju sa posebnim oprezom kod prevremeno rođene dece i novorođenčadi zbog nezrelosti bubrežnog sistema, usled čega je produženo poluvreme eliminacije leka.

Drugo

Aminoglikozidi se brzo i skoro u potpunosti resorbuju nakon topikalne primene, osim sa sluznice mokraćne bešike, u toku hirurških intervencija. Prijavljeni su slučajevi ireverzibilne gluvoće, bubrežne insuficijencije i smrti usled neuromuskularne blokade nakon irigacije velikih i malih hirurških polja rastvorom aminoglikozida.

Kao i u slučaju primene drugih antibiotika, upotreba amikacina može dovesti do umnožavanja neosetljivih mikroorganizama. U tom slučaju je potrebno primeniti odgovarajuću terapiju.

Prijavljeni su slučajevi makularnih infarktacija koje mogu da dovedu do trajnog gubitka vida, nakon intravitrealne primene (primena injekcije u oko) amikacina.

Jedna ampula leka Amikacin Galenika 100 mg/2 mL sadrži približno 0,13 mmol natrijuma (3,08 mg), a leka Amikacin Galenika 500 mg/2 mL sadrži približno 0,65 mmol natrijuma (14,96 mg), odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Treba izbegavati istovremenu ili uzastopnu, sistemsku ili topikalnu primenu amikacina sa drugim potencijalnim ototoksičnim ili nefrotoksičnim lekovima, naročito bacitracinom, cisplatinom, amfotericinom B, ciklosporinom, takrolimusom, cefaloridinom, paromomicinom, viomicinom, polimiksinom B, kolistinom, vankomicinom ili drugim aminoglikozidima, zbog mogućeg aditivnog dejstva. Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, potrebno je pažljivo praćenje.

Povećana nefrotoksičnost je zabeležena nakon istovremene parenteralne primene aminoglikozida i cefalosporina. Istovremena primena cefalosporina može dovesti do prividno povećanih vrednosti serumskog kreatinina.

Istovremenu primenu aminoglikozida sa jakim diureticima (etakrinska kiselina, furosemid) treba izbegavati, jer diuretici sami po sebi mogu izazvati ototoksičnost. Dodatno, intravenska primena diuretika potencira toksičnost aminoglikozida promenom koncentracije antibiotika u serumu i tkivima.

U *in vitro* uslovima, mešanje aminoglikozida i beta-laktamskih antibiotika (penicilina ili cefalosporina) može dovesti do značajne međusobne inaktivacije ovih lekova. Takođe može doći do smanjenja serumske aktivnosti, ukoliko se ovi lekovi primenjuju istovremeno, odvojenim putevima aplikacije *in vivo*. Inaktivacija aminoglikozida je klinički značajna samo kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije. Inaktivacija se može nastaviti i u uzorcima telesnih tečnosti koji se prikupljaju za analizu, što dovodi do netačnih rezultata o koncentraciji aminoglikozida. Sa takvim uzorcima je potrebno adekvatno rukovati (odmah analizirati, zamrznuti ili tretirati sa beta-laktamazama).

Ukoliko se aminoglikozidi primenjuju istovremeno sa bisfosfonatima, povećan je rizik od hipokalcemije.

Ukoliko se aminoglikozidi primenjuju istovremeno sa jedinjenjima platine, postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti, a verovatno i od ototoksičnosti.

Tiamin (vitamin B₁), primenjen istovremeno sa aminoglikozidima, može biti razgrađen reakcijom sa natrijum-metabisulfitom (E223), koji se nalazi u sastavu leka.

Intraperitonealna primena amikacina se ne preporučuje kod pacijenata koji su pod dejstvom anestetika ili miorelaksantnih lekova (etar, halotan, d-tubokurarin, suksinilholin i dekametonijum), jer može doći do neuromuskularne blokade i posledične respiratorne depresije.

Indometacin može povećati koncentraciju amikacina kod novorođenčadi.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije utvrđena bezbednost primene amikacina u trudnoći. Amikacin se trudnicama i novorođenčadi može primenjivati samo kada je neophodno i pod medicinskim nadzorom (videti odeljak 4.4).

Postoje ograničeni podaci o upotrebi aminoglikozida u trudnoći. Aminoglikozidi mogu oštetiti fetus. Oni prolaze placentu i zabeleženi su slučajevi totalne, ireverzibilne, bilateralne kongenitalne gluvoće kod dece čije su majke primale streptomycin tokom trudnoće. Zabeleženi su neželjeni efekti kod fetusa i novorođenčadi čije su majke lečene drugim aminoglikozidima, te se potencijalni rizik ne može isključiti. Ukoliko se amikacin primeni tokom trudnoće, ili pacijentkinja ostane trudna tokom primene ovog leka, treba proceniti potencijalni rizik po fetus.

Dojenje

Amikacin se izlučuje u humano mleko. Potrebno je doneti odluku o prekidu dojenja ili terapije.

Plodnost

U studijama reproduktivne toksičnosti na miševima i pacovima nije zabeležen uticaj na fertilitet ili fetalna toksičnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedene studije o uticaju na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama. S obzirom na pojavu određenih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.8), lek može umanjiti sposobnost upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Lista neželjenih dejstava je prikazana na osnovu MedDRA klasifikacije, prema sistemima organa i na osnovu učestalosti ispoljavanja: veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$), nepoznata (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Sistem organa	Učestalost	MedDRA termin
<i>Infekcije i infestacije</i>	Povremena	Superinfekcija ili kolonizacija sa rezistentnim bakterijama ili gljivicama ^a
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>	Retka	Anemija, eozinofilija
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Nepoznata	Anafilaktički odgovor (anafilaktička reakcija, anafilaktički šok, anafilaktoidna reakcija), preosetljivost
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Retka	Hipomagnezemija
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Nepoznata	Paraliza ^a
	Retka	Tremor ^a , parestezije ^a , glavobolja, poremećaji ravnoteže ^a
<i>Poremećaji oka</i>	Retka	Slepilo ^b , infarkt retine ^b
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>	Retka	Tinitus ^a , hipoakuzija ^a
	Nepoznata	Gluvoća ^a , neurosenzorna gluvoća ^a
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Retka	Hipotenzija
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Nepoznata	Apneja, bronhospazam
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Povremena	Mučnina, povraćanje
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Povremena	Osip
	Retka	Pruritus, urtikarija
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>	Retka	Artralgija, podrhtavanje mišića ^a
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Nepoznata	Akutna bubrežna insuficijencija, toksična nefropatija, prisustvo ćelija u urinu ^a
	Retka	Oligurija ^a , povećana koncentracija kreatinina u krvi ^a , albuminurija ^a , azotemija ^a , prisustvo eritrocita ^a i leukocita ^a u urinu
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Retka	Pireksija

^a videti odeljak 4.4

^b amikacin nije namenjen za intravitrealnu primenu. Slepilo i infarkt retine prijavljeni su nakon intravitrealne primene amikacina (injekcija u oko).

Svi aminoglikozidi potencijalno mogu da dovedu do ototoksičnosti, nefrotoksičnosti i neuromuskularne blokade. Toksičnost aminoglikozida se češće ispoljava kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, pacijenata koji istovremeno primaju druge ototoksične ili nefrotoksične lekove ili kod pacijenata koji primaju

aminoglikozide tokom dužeg vremenskog perioda i/ili primaju doze veće od preporučenih (videti odeljak 4.4).

Promene funkcije bubrega su uglavnom reverzibilne po obustavi terapije.

Toksično dejstvo leka na osmi kranijalni nerv dovodi do gubitka sluha i/ili poremećaja ravnoteže. Amikacin prvenstveno ima toksično dejstvo na auditivnu funkciju. Kohlearno oštećenje obuhvata gluvoću pri visokim frekvencama, koja se obično javlja pre kliničkog ispoljavanja gluvoće, koja se može dijagnostikovati audiometrijom (videti odeljak 4.4).

Prijavljeni su slučajevi makularnih infarktacija koje mogu dovesti do trajnog gubitka vida, nakon intravitrealne primene (primena injekcije u oko) amikacina.

Pri primeni leka u preporučenim dozama i uz adekvatne mere opreza, učestalost toksičnih reakcija (kao što su tinitus, vertigo, parcijalna reverzibilna gluvoća, osip, groznica, glavobolja, parestezije, mučnina i povraćanje) je mala. Retko su prijavljene promene u urinu kao posledica renalne iritacije (albumin, kristali, crvena i bela krvna zrnca), azotemija i oligurija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, postoji rizik od nefrotoksičnosti, ototoksičnosti i neurotoksičnosti (neuromuskularna blokada). Neuromuskularna blokada sa zastojem disanja zahteva odgovarajuće lečenje, koje obuhvata primenu jona kalcijuma (npr. glukonat ili laktobionat u 10-20% rastvoru) (videti odeljak 4.4). U slučaju predoziranja ili toksične reakcije, peritonealna dijaliza ili hemodijaliza mogu pomoći u uklanjanju amikacina iz krvi. Koncentracije amikacina se takođe smanjuju u toku kontinuirane arteriovenske hemofiltracije. Kod novorođenčadi se može razmotriti i zamena krvi.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Aminoglikozidni antibakterijski lekovi

ATC šifra: J01GB06

Amikacin je polusintetski aminoglikozidni antibiotik, derivat Kanamicina A. Deluje na širok spektar Gram-negativnih mikroorganizama, uključujući *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli* i pojedine Gram-pozitivne mikroorganizme, npr. *Staphylococcus aureus*.

Aminoglikozidni antibiotici deluju baktericidno. Iako tačan mehanizam dejstva nije u potpunosti razjašnjen, smatra se da lek inhibira sintezu proteina kod osetljivih bakterija, vezujući se ireverzibilno za 30S subjedinicu ribozoma.

5.2. Farmakokinetički podaci

Nakon intramuskularne primene, amikacin se brzo resorbuje. Maksimalne koncentracije u plazmi od približno 20 mikrograma/mL se postižu 1 sat nakon i.m. primene doze od 500 mg. Nakon 10 sati od injekcije koncentracija leka je oko 2 mikrograma/mL.

Za proteine u serumu se vezuje 20% leka ili manje, a serumske koncentracije za osetljive mikroorganizme ostaju u baktericidnom opsegu tokom 10-12 sati.

Pojedinačne doze od 500 mg primenjene u obliku i.v. infuzije u trajanju od 30 minuta, daju srednje maksimalne koncentracije u serumu od 38 mikrograma/mL na kraju infuzije. Ponovljene infuzije ne dovode do akumulacije leka kod odraslih osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom. Ipak, smanjena bubrežna funkcija dovodi do akumulacije leka.

Kod odraslih osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom, poluvreme eliminacije iz plazme je 2 – 3 sata. 94-98% pojedinačne i.m ili i.v doze leka izlučuje se neizmenjeno glomerularnom filtracijom tokom 24 sata. Nakon pojedinačne doze od 250 mg primenjene intramuskularno, koncentracije u urinu su oko 563 mikrograma/mL u prvih 6 sati i 163 mikrograma/mL tokom narednih 6 do 12 sati. Srednje koncentracije u urinu nakon pojedinačne doze od 500 mg primenjene intramuskularno iznose oko 832 mikrograma/mL kod odraslih osoba sa normalnom bubrežnom funkcijom.

Amikacin difunduje kroz ekstracelularne tečnosti i izlučuje se putem urina nepromenjen, najviše glomerularnom filtracijom. Nakon parenteralne primene, amikacin se distribuira u pleuralnu i amnionsku tečnost, kao i u peritonealnu šupljinu.

Podaci iz studija primene višestrukih dnevnih doza pokazuju da su koncentracije leka u cerebrospinalnoj tečnosti kod zdrave odojčadi približno 10 do 20% serumske koncentracije, a kod meningitisa mogu dostići i 50%.

Intramuskularna i intravenska primena

Kod novorođenčadi i naročito kod nedonoščadi, bubrežna eliminacija amikacina je smanjena.

U studiji na novorođenčadi (starosti 1 do 6 dana), koji su grupisani na osnovu telesne mase pri rođenju (< 2000, 2000-3000 g i više od 3000 g), amikacin je primenjen intramuskularno i/ili intravenski u dozi od 7,5 mg/kg. Klirens kod novorođenčadi telesne mase > 3000 g je bio 0,84 mL/min/kg, a terminalno poluvreme eliminacije oko 7 sati. U ovoj grupi, inicijalni volumen distribucije i volumen distribucije u stanju ravnoteže iznosili su 0,3 mL/kg odnosno 0,5 mL/kg. U grupi novorođenčadi sa manjom telesnom masom, klirens po kilogramu je manji, a poluvreme eliminacije duže. Pri ponovljenom doziranju svakih 12 sati, u svim gore navedenim grupama nije pokazana akumulacija nakon 5 dana.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Nema podataka od značaja koji već nisu navedeni ostalim odeljcima Sažetka karakteristika leka.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-metabisulfit (E223);
Natrijum-citrat;
Sumporna kiselina;
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Amikacin Galenika je inkompatibilan sa nekim penicilinima i cefalosporinima, amfotericinom, hlortiazid-natrijumom, eritromicinom, heparinom, nitrofurantoin-natrijumom, feniton-natrijumom, tiopenton-natrijumom, varfarin-natrijumom i u zavisnosti od sastava i količine pomoćnih supstanci u leku sa tetraciklinima, vitaminima B grupe, vitaminom C i kalijum-hloridom.

Povremeno, amikacin može biti indikovano istovremeno sa drugim antibakterijskim lekovima kod mešovite ili superinfekcije. U tom slučaju amikacin se ne sme mešati sa drugim antibakterijskim lekovima u istom špricu, infuzionoj boci ili drugoj opremi. Svaki lek treba primeniti odvojeno.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/razblaživanja: upotrebiti odmah.

Infuzioni rastvor se priprema kao 0,25% rastvor amikacina u 0,9% rastvoru natrijum-hlorida za injekcije, 5% rastvor glukoze.

S mikrobiološke tačke gledišta rastvor treba primeniti odmah nakon pripreme za upotrebu. Ukoliko se odmah ne upotrebi, odgovornost za vreme i uslove čuvanja pre upotrebe preuzima korisnik i ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na temperaturi 2 do 8 °C, osim ukoliko se razblaživanje vrši pod kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Lek se ne sme koristiti posle isteka roka označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja/razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula (2 mL) od bezbojnog, neutralnog stakla I hidrolitičke grupe.

Pet ampula je upakovano u providni PVC uložak.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 2 providna PVC uloška sa po 5 ampula (ukupno 10 ampula) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

GALENICA AD BEOGRAD, Batajnički drum b.b., Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Amikacin Galenika, 100 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju: 000456511 2023

Amikacin Galenika, 500 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju: 000456513 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Amikacin Galenika, 100 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju: 11.05.1978.

Amikacin Galenika, 500 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju: 11.05.1978.

Datum poslednje obnove dozvole:

Amikacin Galenika, 100 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju: 06.06.2024.

Amikacin Galenika, 500 mg/2 mL, rastvor za injekciju/infuziju: 06.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.

