

2012-02-15

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, roztwór do infuzji
Amikacin B. Braun, 5 mg/ml, roztwór do infuzji
Amikacin B. Braun, 10 mg/ml, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY2,5 mg/ml roztwór do infuzji dożylny:

1 ml roztworu do infuzji zawiera 2,5 mg amikacyny (*Amikacinum*), w postaci siarczanu amikacyny (3,34 mg).

1 butelka o pojemności 100 ml zawiera 250 mg amikacyny (w postaci siarczanu amikacyny).

5 mg/ml roztwór do infuzji dożylny:

1 ml roztworu do infuzji zawiera 5 mg amikacyny (*Amikacinum*), w postaci siarczanu amikacyny (6,68 mg).

1 butelka o pojemności 100 ml zawiera 500 mg amikacyny (w postaci siarczanu amikacyny).

10 mg/ml roztwór do infuzji dożylny:

1 ml roztworu do infuzji zawiera 10 mg amikacyny (*Amikacinum*), w postaci siarczanu amikacyny (13,35 mg).

1 butelka o pojemności 100 ml zawiera 1000 mg amikacyny (w postaci siarczanu amikacyny).

Substancja pomocnicza: każde 100 ml roztworu zawiera 15 mmol (354 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji
Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**4.1 Wskazania do stosowania**

Leczenie następujących ciężkich zakażeń, wywołanych przez bakterie wrażliwe na amikacynę (patrz punkt 5.1), gdy mniej toksyczne leki przeciwbakteryjne nie są skuteczne:

- zakażenia szpitalne dolnych dróg oddechowych, w tym ciężkie zapalenie płuc,
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej,
- powikłane i nawracające zakażenia dróg moczowych,
- zakażeń skóry i tkanek miękkich, w tym zakażenia ran po oparzeniach,
- bakteryjne zapalenie wsierdza,
- pooperacyjne zakażenia w obrębie jamy brzusznej.

Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, roztwór do infuzji można również stosować w leczeniu pacjentów z bakteriami występującą w związku z którymkolwiek z zakażeń wymienionych powyżej lub jeśli podejrzewa się jej związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych powyżej.

Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, roztwór do infuzji jest powszechnie stosowany w połączeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami, obejmującymi swoim spektrum bakterie wywołujące odpowiednie zakażenie.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, Amikacin B. Braun, 5 mg/ml, Amikacin B. Braun, 10 mg/ml, roztwór do infuzji należy podawać tylko w infuzji dożylniej. Zalecany czas infuzji wynosi 30 minut, ale może być wydłużony do 60 minut.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek

Dorośli oraz młodzież w wieku powyżej 12 lat (o masie ciała powyżej 33 kg)

Zalecana dawka podawana dożylnie dorosłym i młodzieży z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min) wynosi 15 mg/kg masy ciała na dobę i można ją podawać w postaci pojedynczej dawki dobowej lub podzielić na dwie równe dawki po 7,5 mg/kg masy ciała podawane co 12 godzin. Całkowita dobową dawką nie powinna przekraczać 1,5 g. W leczeniu zapalenia wsierdza oraz gorączkujących pacjentów z neutropenią produkt leczniczy należy dawkować dwa razy na dobę, ze względu na brak wystarczających danych przemawiających za dawkowaniem raz na dobę.

Niemowlęta, małe dzieci i dzieci

Zalecana dawka dożylna (powolna infuzja dożylna) u dzieci z prawidłową czynnością nerek wynosi od 15 do 20 mg/kg mc./dobę i można ją podawać w postaci pojedynczej dawki dobowej 15-20 mg/kg mc. lub co 12 godzin w dawce 7,5 mg/kg mc. W leczeniu zapalenia wsierdza oraz gorączkujących pacjentów z neutropenią produkt leczniczy należy dawkować dwa razy na dobę ze względu na brak wystarczających danych przemawiających za dawkowaniem raz na dobę.

Noworodki

Początkowa dawka nasycająca wynosi 10 mg/kg mc., a następnie podaje się 7,5 mg/kg mc. co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wcześnieiki

Zalecana dawka u wcześniaków wynosi 7,5 mg/kg mc. co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2).

W poniższej tabeli podano objętości roztworu do infuzji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Dawkowanie w mg na kg masy ciała													
Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml (250 mg w 100 ml)													
Dawka amikacyny [mg]	Masa ciała												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
	Objętość roztworu [ml]												
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00
Amikacin B. Braun, 5 mg/ml (500 mg w 100 ml)													
Dawka amikacyny [mg]	Masa ciała												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
	Objętość roztworu [ml]												
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00
Amikacin B. Braun, 10 mg/ml (1000 mg w 100 ml)													
Dawka amikacyny [mg]	Masa ciała												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
	Objętość roztworu [ml]												
7,5	1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50	60,00	67,50	75,00
15	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00
20	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00

Dokładne podanie dawki produktu leczniczego Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, roztwór do infuzji, jest możliwe, jeśli zastosuje się pompę infuzyjną.

Ta postać farmaceutyczna jest gotowa do użycia, roztworu nie należy rozcieńczać przed podaniem i jest on przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Aby uniknąć przedawkowania, szczególnie u dzieci, należy wybrać najbardziej odpowiednią z dostępnych mocy.

Specjalne zalecenia dotyczące podawania dożylnego

U dzieci i młodzieży objętość użytego rozcieńczalnika zależy od ilości amikacyny tolerowanej przez pacjenta. Prawidłowo należy podawać roztwór w infuzji przez 30 do 60 minut. Niemowlętom należy podawać infuzję przez jedną do 2 godzin.

Maksymalna dawka dobową

W leczeniu zakażeń zagrażających życiu dawkę można zwiększyć do 1,5 g na dobę, ale nie należy jej podawać dłużej niż przez 10 dni i wyłącznie pod stałą kontrolą. U dorosłych nie należy przekraczać maksymalnej całkowitej dawki wynoszącej 15 g. W tym wyliczeniu należy uwzględnić wszelkie wcześniejsze leczenie aminoglikozydami.

Ze względu na wymogi dotyczące dostosowania dawki, nie zaleca się dawkowania amikacyny raz na dobę u pacjentów z osłabioną odpornością, niewydolnością nerek, mukowiscydozą, wodobrzuszem, z rozległymi oparzeniami (ponad 20% skóry), u pacjentów w podeszłym wieku oraz u kobiet w ciąży.

Czas trwania leczenia

Całkowity czas trwania leczenia należy ograniczyć do 7 do 10 dni, w zależności od ciężkości zakażenia. W ciężkich i powikłanych zakażeniach, gdy okres leczenia amikacyną przekracza 10 dni, należy ponownie ocenić przydatność amikacyny, ponieważ jeśli leczenie będzie kontynuowane, konieczne będzie kontrolowanie stężenia amikacyny w surowicy krwi oraz czynności nerek, słuchu i narządu równowagi.

Pacjenci z zakażeniami wywołanymi przez wrażliwe bakterie, leczeni zgodnie z zalecanym schematem, reagują zwykle na leczenie w ciągu 24-48 godzin. Jeżeli w ciągu 3-5 dni nie obserwuje się odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć leczenie alternatywne.

Kontrolowanie stężenia leku

Próbki krwi pobiera się tuż przed podaniem kolejnej dawki (stężenie minimalne) oraz bezpośrednio po zakończeniu infuzji (stężenie maksymalne). Stężenia amikacyny w surowicy krwi należy oznaczać w drugim i trzecim dniu po rozpoczęciu leczenia, a następnie dwa razy w tygodniu (patrz punkt 4.4). Stężenie leku nie powinno przekraczać 30-35 µg/ml po 30 minutach i po 90 minutach po infuzji. Minimalne stężenie powinno być mniejsze niż 10 µg/ml. Konieczne jest kontrolowanie stężeń w osoczu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek

Uwaga. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) nie zaleca się podawania amikacyny raz na dobę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze wskaźnikiem przesączania kłębuszkowego mniejszym niż 70 ml/minutę, zaleca się zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy poszczególnymi dawkami, ze względu na spodziewaną akumulację amikacyny. U pacjentów z niewydolnością nerek dawka nasycająca amikacyny wynosi 7,5 mg/kg masy ciała. Przerwę pomiędzy poszczególnymi dawkami u danego pacjenta wylicza się mnożąc przez 9 stężenie kreatyniny w surowicy. Jeżeli na przykład stężenie kreatyniny wynosi 2 mg/100 ml, wówczas dawkę zalecaną dla danego pacjenta (7,5 mg/kg masy ciała) należy podawać co $2 \times 9 = 18$ godzin.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i znanym klirens kreatyniny dawkę podtrzymującą, podawaną co 12 godzin, wylicza się za pomocą wzoru:

(klirens kreatyniny pacjenta w ml/minutę ÷ prawidłowy klirens kreatyniny w ml/minutę) × 7,5 mg/kg mc.

Wartości podane w poniższej tabeli można traktować jako wskazówkę.

Klirens kreatyniny	Dobowa dawka amikacyny	Dawka amikacyny co 12 godzin dla pacjenta o masie ciała 70 kg
[ml/min]	[mg/kg masy ciała na dobę]	[mg]
70 – 80	7,6 – 8	266 – 280
60 – 69	6,4 – 7,6	224 – 266
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147
20 – 29	2,1 – 3,1	77 – 112
15 – 19	1,6 – 2,0	56 – 77

Pacjenci poddawani hemodializie lub dializie otrzewnowej otrzymują na zakończenie dializy jedną dawkę wynoszącą połowę zwykłej dawki.

U pacjentów w podeszłym wieku w celu uzyskania terapeutycznych stężeń w osoczu może być konieczne podawanie mniejszych dawek podtrzymujących niż u pacjentów młodszych. Amikacyna jest wydalana przez nerki. Gdy jest to tylko możliwe, należy ocenić czynność nerek i do niej dostosować dawkę.

Pacjenci otyli

Amikacyna słabo rozpuszcza się w tkance tłuszczowej. U tych pacjentów dawkę wylicza się na podstawie idealnej masy ciała plus 40% nadmiaru masy. Dawkę należy dostosowywać do stężenia leku w osoczu. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,5 g na dobę. Czas trwania leczenia powinien być ograniczony do 7-10 dni.

Pacjenci z wodobrzuszem

Należy podawać wyższe dawki w celu uzyskania odpowiednich stężeń w surowicy, ze względu na stosunkowo wyższą dystrybucję leku w płynie zewnątrzkomórkowym.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na amikacynę lub inne aminoglikozydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Miastenia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom z niewydolnością nerek, pacjentom z uszkodzeniem narządu słuchu lub równowagi, pacjentom z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi oraz pacjentom, którzy bezpośrednio przed amikacyną otrzymywali inny antybiotyk aminoglikozydowy.

Toksyczne działania aminoglikozydów, w tym amikacyny, występują częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, jeśli podaje się dawki większe niż zalecane oraz jeśli przekroczono zalecany czas trwania leczenia. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dłuższego niż 14 dni. Do innych czynników zwiększających ryzyko toksyczności aminoglikozydów należy podeszły wiek i odwodnienie. Dawkę dobową należy zmniejszyć i (lub) wydłużyć przerwy między dawkami, jeśli wystąpią objawy przedmiotowych zaburzenia czynności nerek, takie jak: waleczkomocz, występowanie leukocytów lub krwinek czerwonych w moczu, albuminuria, zmniejszenie klirensu kreatyniny, zmniejszenie ciężaru właściwego moczu, hiperazotemia, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz skąpomocz. Jeśli narasta azotemia lub stopniowo zmniejsza się objętość oddawanego moczu, leczenie należy przerwać. Leczenie amikacyną należy przerwać, jeśli wystąpią szumy uszne lub subiektywna utrata słuchu, albo jeżeli audiogramy kontrolne wykazują znaczącą utratę odpowiedzi na dźwięki o wysokiej częstotliwości.

Podczas leczenia pacjenta należy dobrze nawodnić, a na początku leczenia należy określić czynność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Podczas leczenia należy również uważnie

monitorować czynność nerek. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się powtarzanie badań audiometrycznych, szczególnie u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Zaleca się, aby kontrolować stężenie amikacyny w surowicy krwi dwa razy w tygodniu, jeśli to tylko możliwe, aby uniknąć wysokich stężeń, które mogą być toksyczne (patrz punkt 4.2).

Podczas podawania aminoglikozydów pacjentom z chorobami układu nerwowo-mięśniowego, na przykład chorobą Parkinsona, należy zachować szczególną ostrożność, ponieważ aminoglikozydy działają na połączenie nerwowo-mięśniowe w sposób podobny do kurary i tym samym mogą nasilać osłabienie mięśni.

Aminoglikozydy podawane miejscowo podczas zabiegu chirurgicznego wchłaniają się szybko i niemal całkowicie (z wyjątkiem podania do pęcherza moczowego). Zgłaszano przypadki występowania nieodwracalnej głuchoty, niewydolności nerek oraz zgonu spowodowanego blokadą nerwowo-mięśniową, po przeplukiwaniu preparatami aminoglikozydów pola operacyjnego (niezależnie od rozległości).

Dzieci i młodzież

U wcześniaków i noworodków aminoglikozydy należy stosować ostrożnie, ze względu na niedojrzałość nerek oraz wynikające z niej wydłużenie okresu półtrwania tych leków w surowicy.

Te produkty lecznicze zawierają w 100 ml roztworu 15 mmol (czyli 354 mg) sodu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Synergiczne działanie przeciwbakteryjne występuje podczas stosowania w skojarzeniu z antybiotykami β -laktamowymi.

Ze względu na możliwość sumowania się działań niepożądanych, należy unikać podawania ogólnego lub miejscowego innych substancji ototoksycznych lub nefrotoksycznych jednocześnie z amikacyną lub wkrótce po podaniu amikacyny. Toksyczność amikacyny może się zwiększać pod wpływem następujących substancji oto- i (lub) nefrotoksycznych:

- inne aminoglikozydy
- inne chemioterapeutyki, np. bacytracyna, amfoterycyna B, cefalosporyny, wankomycyna, kanamycyna, paromomycyna, polimiksyna B, kolistyna
- cytostatyki: karboplatyna (w dużych dawkach), cisplatyna, oksaliplatyna (szczególnie jeśli wcześniej występuje niewydolność nerek)
- leki immunosupresyjne: cyklosporyna, takrolimus
- leki moczopędne o szybkim działaniu, np. furosemid lub kwas etakrynowy (czynnościowa niewydolność nerek spowodowana odwodnieniem, potencjalne działanie ototoksyczne samych tych leków); może to doprowadzić do nieodwracalnej głuchoty.

Podczas stosowania amikacyny razem z lekiem potencjalnie nefro- lub ototoksycznym, konieczne jest bardzo uważne kontrolowanie słuchu i czynności nerek. Podczas stosowania z szybko działającym lekiem moczopędnym należy kontrolować stan nawodnienia pacjenta.

Amikacyna a znieczulenie metoksyfluranem

Aminoglikozydy mogą nasilać nefrotoksyczne działanie metoksyfluranu. Przy jednoczesnym stosowaniu mogą spowodować ciężkie neuropatie.

Amikacyna a leki zwiotczające mięśnie i inne substancje

Podczas stosowania amikacyny razem z lekami zwiotczającymi mięśnie (np. d-tubokuraryna), środkami kuraropodobnymi, toksyną botulinową, antybiotykami polimiksynowymi, prokainamidem, przetaczaniem dużych ilości krwi konserwowanej cytrynianem lub wżewnymi środkami anestetycznymi (np. halotan) może dojść do nasilenia blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez te leki. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa, że pacjent otrzymuje ten produkt leczniczy. Wstrzyknięcie soli wapnia może odwrócić blokadę nerwowo-mięśniową spowodowaną aminoglikozydami (patrz punkt 4.9).

Indometacyna może zwiększać stężenie amikacyny w osoczu u noworodków.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania aminoglikozydów u kobiet w okresie ciąży. Aminoglikozydy mogą powodować uszkodzenie płodu. Aminoglikozydy przenikają przez łożysko; donoszono o całkowitej, nieodwracalnej, obustronnej wrodzonej głuchocie u dzieci, których matki otrzymywały streptomycynę w okresie ciąży. Chociaż u kobiet leczonych w okresie ciąży innymi aminoglikozydami nie opisywano działań niepożądanych na płód ani na noworodki, występuje możliwość uszkodzenia. Jeśli pacjentka stosuje amikacynę w okresie ciąży lub zaszła w ciążę podczas stosowania tego leku, należy ją poinformować o zagrożeniu dla płodu.

Produktu Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, roztwór do infuzji nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to konieczne ze względu na stan kliniczny kobiety. Jeśli uzna się, że leczenie jest konieczne, może ono być prowadzone tylko pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amikacyna lub jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Biorąc pod uwagę korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści leczenia dla matki, konieczne jest podjęcie decyzji, czy należy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie (wstrzymać się od podawania) produktu Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, roztwór do infuzji.

Kobietom w okresie ciąży i noworodkom amikacynę można podawać tylko w przypadku konieczności i pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Płodność

W badaniach rozrodczości u myszy i szczurów nie notowano żadnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jeśli lek podaje się pacjentom w warunkach ambulatoryjnych, zaleca się zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwe działania niepożądane, takie jak zaburzenia równowagi.

4.8 Działania niepożądane

W pewnych warunkach amikacyna wykazuje działania ototoksyczne i (lub) nefrotoksyczne. U pacjentów leczonych amikacyną niezbyt często obserwowano niewydolność nerek i zazwyczaj ustępowała ona po zaprzestaniu podawania leku.

Ważna informacja dotycząca leczenia

Niewydolności nerek i zaburzeń słuchu spowodowanych działaniami neurologicznym w większości przypadków można uniknąć, przestrzegając środków ostrożności. Stan nerek, a także narządu słuchu i równowagi, należy sprawdzać przed leczeniem, w trakcie i po zakończeniu leczenia. Należy dbać o odpowiednie nawodnienie pacjenta i wytwarzanie moczu. Należy kontrolować stężenie leku w surowicy pacjentów szczególnie zagrożonych i odpowiednio modyfikować dawkowanie (patrz punkt 4.2). Działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania. Do klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą terminologię:

- | | | |
|---|----------------|------------------------------------|
| – | bardzo często | ($\geq 1/10$) |
| – | często | ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) |
| – | niezbyt często | ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) |
| – | rzadko | ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) |
| – | bardzo rzadko | ($< 1/10\ 000$) |

– częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Rzadko:	nadkażenia lub kolonizacja (przez drobnoustroje lekooporne lub grzyby drożdżopodobne)
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko:	niedokrwistość, leukopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, eozynofilia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Rzadko:	reakcje nadwrażliwości ³
Bardzo rzadko:	wstrząs anafilaktyczny (pojedyncze przypadki)
Częstość nieznana:	alergia krzyżowa pomiędzy aminoglikozydami
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Rzadko:	hipomagnezemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko:	zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego ¹ , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego ¹
Rzadko:	ból głowy, migrena, parestezje, drżenie
<i>Zaburzenia oka</i>	
Rzadko:	oczopląs ¹
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Rzadko:	szumy uszne ¹ , uczucie ucisku w uszach ¹ , zaburzenie słuchu ¹
Bardzo rzadko:	głuchota ¹ (pojedyncze przypadki)
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko:	obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Rzadko:	niewydolność oddechowa ¹
Bardzo rzadko:	porażenie czynności oddechowej (pojedyncze przypadki)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Rzadko:	nudności ¹
Rzadko:	wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Rzadko:	wysypka skórna, wyprysk, świąd, pokrzywka (reakcje nadwrażliwości) ³
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Rzadko:	bóle stawów
Bardzo rzadko:	blokada nerwowo-mięśniowa
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Rzadko:	uszkodzenie kanalików nerkowych ² , niewydolność nerek ²
Bardzo rzadko:	nefropatia toksyczna, ostra niewydolność nerek
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Rzadko:	gorączka polekowa ³
<i>Badania diagnostyczne</i>	
Rzadko:	zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej (niewielki i przemijający)

Dalsze informacje dotyczące poszczególnych działań niepożądanych

(1) Działania te obserwowano szczególnie, jeśli przekroczono zalecane dawki, jeśli leczenie trwało ponad 10 dni lub jeśli niedostatecznymi zmniejszono dawkę u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Początkowymi objawami zaburzeń przedsionkowych są zawroty głowy, nudności i wymioty. Badanie kliniczne często ujawnia oczopląs. Zaburzenia przedsionkowe niemal w każdym przypadku są przemijające. Do pierwszych objawów zaburzenia

czynności ślimaka często należy utrata percepcji wysokich tonów (≥ 4000 Hz), która poprzedza utratę słuchu i jest wykrywana tylko za pomocą audiometrii.

- (2) Innym niezbyt częstym działaniem niepożądanym jest uszkodzenie kanalików nerkowych z niewydolnością nerek. Mechanizm uszkodzenia nerek obejmuje kumulację w lizosomach, hamowanie fosfolipazy i martwicę komórek kanalików po powtarzanym podawaniu amikacyny. Dawkowanie raz na dobę może zmniejszyć ryzyko nefrotoksyczności. Uszkodzenie nerek jest w zmiennym stopniu odwracalne, ale zaostrza ryzyko procesu kumulacji leku, co może powodować lub nasilać działania ototoksyczne. Możliwe jest również zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, występowanie w moczu albuminy, czerwonych i białych krwinek lub wałeczków, mocznica i skąpomocz.
- (3) Rzadkimi działaniami niepożądanymi są reakcje nadwrażliwości, takie jak wyprysk, świąd, pokrzywka i gorączka polekowa.
- (4) W rzadkich przypadkach, jeżeli infuzja dożylna leku przebiega zbyt szybko, może nastąpić ciężkie zahamowanie czynności oddechowej. W pojedynczych przypadkach może to prowadzić do porażenia czynności oddechowej. Takie ryzyko istnieje również wtedy, gdy amikacyna jest podawana razem ze znieczuleniem i z lekami zwiotczającymi mięśnie (patrz punkt 4.5).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może spowodować działanie nefrotoksyczne, ototoksyczne lub zwiotczające (blokada nerwowo-mięśniowa).

Leczenie

W przypadku przedawkowania lub objawów toksyczności należy przerwać podawanie amikacyny w infuzji. W razie konieczności można zastosować diurezę wymuszoną w celu przyspieszenia eliminacji amikacyny z krwi. Aby obniżyć wysokie stężenie amikacyny we krwi, można zastosować dializę otrzewnową lub hemodializę, która jest bardziej skuteczna.

U noworodków można rozważyć transfuzję wymienną, jednak przed zastosowaniem takiego środka należy zasięgnąć porady specjalisty.

W celu zneutralizowania działania zwiotczającego wskazane jest podawanie soli wapnia. Jeśli nastąpiło porażenie czynności oddechowej, konieczna może być wentylacja mechaniczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne aminoglikozydy, kod ATC: J01GB06.

Amikacyna jest półsyntetycznym antybiotykiem aminoglikozydowym, pochodną kanamycyny. Uzyskiwana jest w wyniku acylacji grupy aminowej C-1 fragmentu 2-deoksystreptaminy kwasem aminohydroksymasłowym.

Mechanizm działania

Działanie amikacyny polega na hamowaniu syntezy białek w rybosomach bakteryjnych w wyniku interakcji z rybosomalnym RNA, w następstwie czego zostaje zahamowany proces translacji w komórkach wrażliwych drobnoustrojów. Powoduje to do działania bakteriobójcze.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Najważniejszymi parametrami PK/PD, umożliwiającymi przewidywanie bakteriobójczego działania amikacyny, jest stosunek najwyższego stężenia w surowicy (C_{max}) do minimalnego stężenia hamującego (MIC) wzrost danego patogenu. Uważa się, że jeśli stosunek C_{max}/MIC wynosi 8:1 lub 10:1, możliwe jest skuteczne zabijanie bakterii i zapobieganie ponownemu ich wzrostowi.

Amikacyna wykazuje efekt poantybiotykowy *in vitro* oraz *in vivo*, dzięki czemu możliwe jest wydłużenie przerwy pomiędzy kolejnymi dawkami bez zmniejszenia skuteczności działania na większość bakterii Gram-ujemnych.

Mechanizm(y) oporności

Oporność na amikacynę może wynikać z opisanych niżej mechanizmów.

- Inaktywacji enzymatycznej. Najczęściej występującym mechanizmem oporności jest modyfikacja enzymatyczna cząsteczek aminoglikozydów. Pośredniczą w nim acetylotransferazy, fosfotransferazy lub nukleotydylotransferazy, kodowane głównie przez plazmidy. Wykazano, że amikacyna działa skutecznie na wiele szczepów opornych na aminoglikozydy, ze względu na swoją zdolność do opierania się rozkładowi przez enzymy unieczynnijące aminoglikozydy.
- Zmniejszone przenikanie i aktywny wypływ. Te mechanizmy oporności obserwuje się u *Pseudomonas aeruginosa*. Niedawno uzyskane dane wskazują na pojawianie się podobnego mechanizmu oporności u *Acinetobacter spp.*
- Zmiana struktury docelowej. Obserwuje się, że modyfikacje w obrębie rybosomów tylko sporadycznie powodują oporność.

Nie jest typowe pojawianie się oporności w trakcie leczenia. Występuje częściowa oporność krzyżowa pomiędzy amikacyną i innymi aminoglikozydami.

Wartości graniczne

Według komitetu EUCAST, do amikacyny stosują się następujące wartości graniczne:

Drobnoustrój	Wartości graniczne wg EUCAST [mg/l]	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> i <i>Staphylococcus</i>	8	16
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem	8	16

* Głównie na podstawie farmakokinetyki w surowicy.

Spektrum działania amikacyny

Częstość występowania oporności nabytej poszczególnych gatunków może różnić się w zależności od rejonu geograficznego oraz w czasie. Wskazane jest uzyskanie informacji o występującej lokalnie oporności, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Jeśli to konieczne, należy zasięgnąć porady specjalisty, gdy lokalna częstość występowania oporności sprawia, że użyteczność tego leku jest wątpliwa co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Gatunki zwykle wrażliwe
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Gronkowce koagulazo-ujemne (MSCNS)
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Salmonella enterica</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>

<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Bakterie atypowe
<i>Mycobacterium spp.</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ⁺
Gronkowce koagulazo-ujemne (MSCNS) ⁺
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>A. baumannii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Serratia marcescens</i>
Drobnoustroje o oporności wrodzonej
Bakterie tlenowe Gram-dodatnie
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
- grupa A – <i>S. pyogenes</i>
- grupa B, C, G
- <i>S. pneumoniae</i>
Bakterie tlenowe Gram-ujemne
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Bakterie beztlenowe
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Prevotella spp.</i>
Inne drobnoustroje
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

³ Wrodzona wrażliwość większości wyodrębnionych szczepów mieści się w średnim zakresie.

¹ Wskaźnik oporności szczepów wyodrębnionych ze specjalnych grup pacjentów, np. pacjentów z mukowiscydozą, wynosi $\geq 10\%$.

Skróty:

MSSA – *Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę

MRSA – *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę

MSCNS – koagulazo-ujemne gronkowce wrażliwe na metycylinę

⁺Wysokie wskaźniki oporności (>50 %) obserwowano w jednym lub większej liczbie regionów w obrębie UE.

Inne informacje

Aminoglikozydy są odpowiednie do stosowania w skojarzeniu z innymi antybiotykami działającymi na ziarenkowce Gram-dodatnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Amikacyna praktycznie nie wchłania się po podaniu doustnym. Można ją podawać tylko pozajelitowo. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po upływie 1-2 godzin po infuzji. Okres półtrwania w surowicy wynosi 2,2-2,4 godziny. Dłuższego okresu półtrwania można się spodziewać u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u wcześniaków i noworodków.

Po podaniu dawki 7,5 mg/kg mc. w ciągłej infuzji dożylniej trwającej 30 minut stężenie leku w surowicy krwi w chwili zakończenia infuzji wynosi 38 µg/ml. U zdrowych ochotników, po podaniu dawki 15 mg/kg mc. w ciągłej infuzji dożylniej trwającej 30 minut, stężenie leku w surowicy w chwili zakończenia infuzji wynosiło około 77 µg/ml oraz 47 µg/ml i 1 µg/ml po upływie odpowiednio 1 godziny i 12 godzin od zakończenia infuzji.

U osób w podeszłym wieku ze średnim klirensiem kreatyniny wynoszącym 64 ml/min, po podaniu dawki 15 mg/kg mc. w infuzji dożylniej trwającej 30 minut, stężenie leku w surowicy krwi w chwili zakończenia infuzji wynosiło 55 µg/ml oraz 5,4 µg/ml i 1,3 µg/ml po upływie odpowiednio 12 i 24 godzin od zakończenia infuzji.

W badaniach oceniających wielokrotne podawanie leku nie obserwowano kumulacji u osób z prawidłową czynnością nerek, otrzymujących pojedyncze dawki dobowe wynoszące od 15 do 20 mg/kg mc.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji amikacyny wynosi około 24 l (28% masy ciała). Wskaźnik wiązania z białkami osocza określono na 4-10%.

Po podaniu zalecanej dawki terapeutyczne stężenie amikacyny stwierdza się w kościach, sercu, pęcherzyku żółciowym, tkance płucnej, moczu, żółci, wydzielinie oskrzelowej, płwocinie, płynie śródmiąższowym, płynie opłucnowym oraz płynie maziowym.

Przenikanie do płynu mózgowo-rdzeniowego jest wystarczające w stanie zapalnym opon mózgowych.

Amikacyna przenika przez zdrowe opony mózgowe i osiąga około 10-20% stężenia występującego w surowicy. W stanie zapalnym opon mózgowych odsetek ten zwiększa się do 50%.

Substancja ta gromadzi się w korze nerek i płynie ucha wewnętrznego, a jej eliminacja z tych głębokich przedziałów przebiega powoli.

Amikacyna przenika przez barierę łożyska i do mleka ludzkiego. Stężenia sięgające 20% stężeń występujących u matki stwierdzano we krwi płodu oraz płynie owodniowym.

Metabolizm

Amikacyna nie jest metabolizowana w organizmie ludzkim.

Wydalenie

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek średni klirens amikacyny w surowicy wynosi 100 ml/min, a klirens nerkowy wynosi 94 ml/min. Przesączanie kłębuszkowe stanowi dominujący szlak w eliminacji amikacyny. Większość leku (60-82%) wydalana się w postaci niezmienionej w moczu, w ciągu pierwszych 6 godzin. Tylko bardzo małe ilości wydalone są z żółcią. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek 91% i 95% dawki amikacyny (po podaniu domięśniowym) wydalana się z moczem w ciągu odpowiednio 8 i 24 godzin.

Amikacyna może zostać usunięta podczas hemodializy oraz – wolniej – podczas dializy otrzewnowej. W zależności od metody dializy 50% (zakres 29-81%) lub 40-80% podanej dawki jest usuwane w ciągu odpowiednio 4 lub 8 godzin.

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane w badaniach oceniających wielokrotne podawanie leku wykazują, że stężenia w płynie mózgowo-rdzeniowym u zdrowych niemowląt wynoszą około 10-20% stężeń w surowicy i mogą sięgać 50% w stanie zapalnym opon mózgowych.

Podawanie dożylne

U noworodków, a szczególnie u wcześniaków, wydalanie amikacyny przez nerki jest zmniejszone.

W pojedynczym badaniu z udziałem noworodków (1.-6. doba życia) podzielonych na grupy w zależności od masy urodzeniowej (<2000 g, 2000-3000 g i >3000 g), amikacynę podawano domięśniowo i (lub) dożylnie w dawce 7,5 mg/kg mc. Klirens u noworodków o masie ciała >3000 g wynosił 0,84 ml/min/kg mc., a końcowy okres półtrwania wynosił około 7 godzin. W tej grupie początkowa objętość dystrybucji oraz objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiły odpowiednio 0,3 ml/kg i 0,5 ml/kg. W grupach z mniejszą masą urodzeniową klirens/kg był mniejszy, a okres półtrwania – dłuższy. We wszystkich powyższych grupach po 5 dniach nie wykazano kumulacji leku w wyniku wielokrotnego podawania dawek co 12 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym głównymi skutkami była nefrotoksyczność i ototoksyczność.

Nie przeprowadzono badań działania mutagennego lub rakotwórczego amikacyny.

W badaniach toksycznego wpływu na rozród amikacyna powodowała zależną od dawki nefrotoksyczność u ciężarnych samic szczura i ich płodów, a badania toksycznego wpływu na rozród oceniające potomstwo myszy, szczurów i królików wykazało zwiększone wskaźniki zgonów płodów. Występuje ryzyko uszkodzenia ucha wewnętrznego i nerek płodów, jakie stwierdzono w grupie antybiotyków aminoglikozydowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do korekty pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, roztwór do infuzji są produktami gotowymi do użycia. Nie należy ich mieszać z żadnym innym produktem leczniczym; należy podawać oddzielnie, zgodnie z zalecaną dawką i sposobem podawania.

W żadnym wypadku nie mieszać aminoglikozydów w roztworze do infuzji z antybiotykami β -laktamowymi (np. penicylinami, cefalosporynami), ponieważ może to spowodować fizyko-chemiczną inaktywację drugiego leku.

Znane są niezgodności chemiczne z amfoterycyną, chlorotiazydami, erytromycyną, heparyną, nitrofurantoiną, nowobiocyną, fenytoiną, sulfadiazyną, tiopentonem, chlortetracykliną, witaminą B i witaminą C. Nie mieszać amikacyny z tymi produktami leczniczymi.

Inaktywacja występująca podczas mieszania aminoglikozydów i antybiotyków β -laktamowych może utrzymywać się również wtedy, gdy pobiera się próbki do oznaczenia stężeń antybiotyków w surowicy i doprowadzić do znacznego niedoszacowania oraz błędów w dawkowaniu, a w konsekwencji do ryzyka toksyczności. Próbki te należy szybko poddawać badaniu i umieszczać na lodzie albo dodawać β -laktamazę.

6.3 Okres ważności

Przed otwarciem

3 lata

Okres ważności po otwarciu

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Prawidłowo nie należy przechowywać go dłużej niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Środki ostrożności dotyczące przechowywania produktu leczniczego po otwarciu opakowania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

- Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml
Butelki z polietylenu o małej gęstości, zawierające 100 ml, dostępne w opakowaniach następującej wielkości:
10 × 100 ml
20 × 100 ml
- Amikacin B. Braun, 5 mg/ml
Butelki z polietylenu o małej gęstości, zawierające 100 ml, dostępne w opakowaniach następującej wielkości:
10 × 100 ml
20 × 100 ml
- Amikacin B. Braun, 10 mg/ml
Butelki z polietylenu o małej gęstości, zawierające 100 ml, dostępne w opakowaniach następującej wielkości:
10 × 100 ml
20 × 100 ml

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami, natychmiast po użyciu.

Wyłącznie do podawania dożylnego.

Wyłącznie do jednorazowego użycia.

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

Przed podaniem należy obejrzeć, czy roztwór nie zawiera cząstek stałych i przebarwień.

Należy używać wyłącznie klarownego roztworu, bez stałych cząstek.

Roztwór należy podawać za pomocą jałowego sprzętu, z zastosowaniem techniki aseptycznej. Sprzęt należy wstępnie napełnić roztworem, aby uniknąć dostania się powietrza do systemu.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z punktem 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

B. Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen
Niemcy

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

18755, 18756, 18757

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10.10.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2011 - 10 - 10