

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 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 ILOŚCIOWY

#### 2,5 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 o znanym działaniu

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,
- zakażenia 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 i 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 i 10 mg/ml, roztwór do infuzji jest zwykle stosowany w połączeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami, obejmującymi swoim spektrum bakterie wywołujące dane zakażenie.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### **Dawkowanie**

Przed rozpoczęciem leczenia należy określić masę ciała pacjenta, jako podstawę do obliczenia prawidłowego dawkowania.

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.

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

### **Monitorowanie stężenia leku**

Należy oszacować stan czynności nerek przez pomiar stężenia kreatyniny w surowicy lub obliczenie współczynnika klirensu endogennej kreatyniny. Wartość stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) jest w tym wypadku znacznie mniej wiarygodnym parametrem. Podczas leczenia należy regularnie oceniać czynność nerek.

W miarę możliwości należy oznaczać stężenie amikacyny w surowicy, aby zapewnić utrzymanie jej odpowiedniego, ale nie nadmiernie dużego stężenia. Podczas leczenia pożądane jest oznaczenie co jakiś czas zarówno maksymalnego, jak i minimalnego stężenia w surowicy.

Należy unikać stężenia maksymalnego (30-90 minut po wstrzyknięciu) przekraczającego 35 µg/ml, jak i stężenia minimalnego (bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki) przekraczającego 10 µg/ml. Dawkowanie należy dobierać zgodnie z zaleceniami. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek lek można podawać w jednej dawce dobowej; wówczas stężenie maksymalne może przekroczyć 35 µg/ml.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zdecydowanie zaleca się kontrolowanie stężenia leku w osoczu.

### **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; jeśli bowiem leczenie będzie kontynuowane, konieczne będzie kontrolowanie stężenia amikacyny w surowicy, a także kontrolowanie 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 zdecydowanej odpowiedzi klinicznej, należy rozważyć przerwanie leczenia i ponowne określenie antybiotykowrażliwości drobnoustroju wywołującego zakażenie. Jeśli zakażenie nie reaguje na leczenie, może być to spowodowane opornością drobnoustroju lub występowaniem ogniska septycznego, które należy oczyścić chirurgicznie.

### **Pacjenci z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny $\geq 60$ ml/min)**

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

Zalecana dawka podawana dożylnie dorosłym i młodzieży z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny  $\geq 60$  ml/min) to 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 dawkę 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 (w wieku od 4 tygodni do 12 lat)

Zalecana dawka dożylna (powolna infuzja dożylna) u dzieci z prawidłową czynnością nerek to 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).

#### Wcześnieńki

Zalecana dawka u wcześniaków to 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.

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

#### Maksymalna dawka dobową

Niezależnie od drogi podania, nie należy podawać w ciągu doby całkowitej dawki większej niż 15 do 20 mg/kg mc.

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.

## Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min)

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min) nie zaleca się podawania amikacyny raz na dobę, ponieważ będzie u nich dochodziło do przedłużania się czasu narażenia na duże stężenie minimalne. Schematy dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek podano poniżej.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, otrzymujących zwykle dwie lub trzy dawki na dobę, należy kontrolować stężenie amikacyny w surowicy, stosując odpowiednie testy. Aby uniknąć kumulacji amikacyny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, należy dostosować dawkowanie, podając zwykle dawki i wydłużając odstępy między nimi albo podając zmniejszone dawki w zwykłych odstępach.

Obie metody oparte są na klirensie kreatyniny lub stężeniu kreatyniny w surowicy pacjenta, bowiem stwierdzono, że u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek parametry te skorelowane są z okresem półtrwania aminoglikozydów. Takie schematy dawkowania należy stosować razem z dokładną obserwacją kliniczną i kontrolowaniem parametrów laboratoryjnych pacjenta i należy je w miarę konieczności modyfikować, również u pacjentów poddawanych dializie.

### *Wydłużenie odstępów pomiędzy zwykle stosowanymi dawkami*

Jeśli klirens kreatyniny jest nieznany, a stan pacjenta stabilny, odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami (wyrażony w godzinach) przy zwykłej dawce jednorazowej (tzn. dawce podawanej dwa razy na dobę pacjentowi z prawidłową czynnością nerek, tzn. 7,5 mg/kg mc.) oblicza się mnożąc przez 9 stężenie kreatyniny w surowicy. Jeżeli na przykład stężenie kreatyniny wynosi 2 mg/100 ml, wówczas jednorazową dawkę zalecaną dla danego pacjenta (7,5 mg/kg masy ciała) należy podawać co  $2 \times 9 = 18$  godzin.

### *Zmniejszenie dawki i zwykle odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami*

Jeśli nie jest możliwe oznaczenie stężenia amikacyny w surowicy, a stan pacjenta jest stabilny, stężenie kreatyniny w surowicy i klirens kreatyniny są najłatwiejszymi do oznaczenia wskaźnikami stopnia zaburzenia czynności nerek, mogącymi służyć za wytyczne do określenia dawkowania.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i znanym klirensem kreatyniny dawka nasycająca amikacyny wynosi 7,5 mg/kg masy ciała. Dawka podtrzymująca podawana co 12 godzin powinna być zmniejszona proporcjonalnie do zmniejszania klirensu kreatyniny danego pacjenta zgodnie i wyliczona za pomocą wzoru:

$$\text{zmniejszona dawka amikacyny [mg]} = \frac{\text{klirens kreatyniny}_{\text{aktualny}} [\text{ml/min}]}{\text{klirens kreatyniny}_{\text{prawidłowy}} [\text{ml/min}]} \times \text{wyliczona dawka nasycająca amikacyny [mg]}$$

Wartości podane w poniższej tabeli można traktować jako wskazówkę.

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

Podanych powyżej schematów dawkowania nie należy traktować jako sztywnych wytycznych, tylko jako zalecenia dotyczące dawkowania w sytuacji, w której niemożliwe jest oznaczenie stężenia amikacyny w surowicy.

Alternatywną, przybliżoną metodą określania zmniejszonego dawkowania podczas podawania co 12 godzin (u pacjentów ze znanym stężeniem kreatyniny w surowicy w stanie równowagi) jest podzielenie zwykłej zalecanej dawki przez stężenie kreatyniny w surowicy danego pacjenta.

#### Pacjenci poddawani hemodializie lub dializie otrzewnowej

Hemodializa łatwo oczyszcza krew z amikacyny, przy czym ponad 90% dawki jest usuwanych w ciągu 4 godzin.

U pacjentów z bezmoczem podaje się zwykłą dawkę początkową (7,5 mg/kg mc.). Kolejne dawki, podawane po zakończeniu hemodializy, wynoszą około 2,5 do 3,75 mg/kg mc.

Niezbędne jest kontrolowanie stężenia w surowicy.

#### *Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej*

Ta metoda jest o wiele mniej skuteczna. W ciągu 12 godzin można usunąć jedynie 30% podanej dawki.

#### *Dawkowanie raz na dobę*

W sytuacjach klinicznych, gdzie występuje zwiększona objętość dystrybucji, pierwsza dawka, czyli dawka nasycająca, wynosi między 20 a 30 mg/kg mc. i należy ją dostosować według  $C_{max}$ .

#### Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku w celu uzyskania terapeutycznych stężeń w osoczu może być konieczne podawanie mniejszych dawek podtrzymujących niż u pacjentów młodszych.

#### Pacjenci otyli

Amikacyna słabo rozpuszcza się w tkance tłuszczowej. U tych pacjentów dawkę w mg/kg mc. wylicza się na podstawie zmodyfikowanej masy ciała.

U pacjentów otyłych zaleca się, aby dawkę obliczyć na podstawie beztłuszczowej masy ciała.

Masę ciała (P1), która jest podstawą do określenia dawki u pacjentów otyłych, oblicza się według następującego wzoru:

$$P1 = PI + (PA - PI) \times 0,4$$

PI = idealna masa ciała

PA = aktualna masa ciała

Całkowita dobową dawkę nie powinna przekraczać 1,5 g.

#### Pacjenci z wodobrzuszem

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

### **Sposób podawania**

Podanie dożylnie.

Preferowany czas podawania jednej infuzji u pacjentów dorosłych wynosi 30 minut, ale można go wydłużyć do 60 minut.

U dzieci lek powinien być podawany w infuzji trwającej 30 do 60 minut. Niemowlęta powinny otrzymywać infuzję trwającą 1 do 2 godzin.

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na amikacynę lub inne aminoglikozydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Reakcje nadwrażliwości na lub ciężkie działania toksyczne aminoglikozydów w wywiadzie mogą stanowić przeciwwskazanie do zastosowania jakiegokolwiek antybiotyku aminoglikozydowego z uwagi na znaną nadwrażliwość krzyżową pacjentów na leki z tej klasy.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania leku pacjentom:

- z zaburzeniami czynności nerek,
- z uszkodzeniem narządu słuchu lub równowagi,
- z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi (np. w miastonii lub chorobie Parkinsona możliwe kuraropodobne działanie aminoglikozydów na złącze nerwowo-mięśniowe może dodatkowo osłabić mięśnie) oraz
- którzy bezpośrednio przed amikacyną otrzymywali inny antybiotyk aminoglikozydowy.

Należy ściśle obserwować stan kliniczny pacjentów otrzymujących aminoglikozydy pozajelitowo, ze względu na ryzyko ototoksyczności i nefrotoksyczności związane ze podawaniem tych leków.

**Toksyczne działania aminoglikozydów, w tym amikacyny, występują częściej u pacjentów z niewydolnością nerek, jeśli podaje się duże dawki oraz jeśli czas trwania leczenia jest przedłużony.**

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania dłuższego niż 14 dni.

Do innych czynników zwiększających ryzyko toksyczności aminoglikozydów należy podeszły wiek i odwodnienie.

##### Neurotoksyczność i ototoksyczność

U pacjentów leczonych antybiotykami aminoglikozydowymi może dojść do toksycznego działania na układ nerwowy, objawiającego się działaniem na nerw przedsionkowy, jak i obustronnym działaniem na nerw słuchowy. Ryzyko ototoksyczności związanej z działaniem aminoglikozydów jest większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów przyjmujących lek dłużej niż 5-7 dni, nawet u pacjentów już wyleczonych.

Jako pierwszy występuje niedosłuch wysokich częstotliwości, który można wykryć tylko w badaniu audiometrycznym. Mogą wystąpić silne zawroty głowy, które mogą wskazywać na uszkodzenie nerwu przedsionkowego. Inne objawy toksycznego działania na układ nerwowy mogą obejmować uczucie drętwienia i kłucia skóry, skurcze mięśni i drgawki.

Zwiększone ryzyko ototoksyczności występuje u pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi DNA (zwłaszcza w przypadku zastąpienia nukleotydu od 1555 A do G w genie rRNA 12S), nawet jeśli stężenie aminoglikozydów w surowicy podczas leczenia mieści się w zalecanym zakresie. U tych pacjentów należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia.

U pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono istotne mutacje lub głuchotę wywołaną przez aminoglikozydy, należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod leczenia lub badań genetycznych przed podaniem leku.

U pacjentów z rozwijającym się uszkodzeniem nerwu przedsionkowo-ślimakowego podczas leczenia mogą nie wystąpić objawy ostrzegające o toksycznym działaniu na ósmy nerw czaszkowy, natomiast po zakończeniu leczenia może wystąpić całkowita lub częściowa obustronna głuchota lub zawroty głowy powodujące niepełnosprawność. Patrz również punkt 4.8.

Ototoksyczne działanie aminoglikozydów jest zwykle nieodwracalne.

##### Toksyczne działanie na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Zgłaszano przypadki blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i porażenia mięśni oddechowych po podawaniu aminoglikozydów we wstrzyknięciu pozajelitowym, podaniu miejscowym (w ortopedii, irygacji jamy brzusznej i miejscowym leczeniu ropniaka) lub po podaniu doustnym.

Podczas leczenia aminoglikozydami, niezależnie od drogi podania, należy wziąć pod uwagę możliwość porażenia mięśni oddechowych, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze blokujące przewodnictwa nerwowo-mięśniowe. Patrz również punkt 4.5.

W razie wystąpienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, podanie soli wapnia może usunąć porażenie mięśni oddechowych, jednakże konieczne może być mechaniczne wspomaganie oddychania. Wykazano występowanie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i porażenia mięśni u zwierząt laboratoryjnych, którym podawano duże dawki amikacyny.

#### Toksyczne działanie na nerki

Aminoglikozydy mogą działać nefrotoksycznie. Toksyczne działanie na nerki jest niezależne od maksymalnego stężenia osiągniętego w osoczu ( $C_{max}$ ). Ryzyko nefrotoksyczności jest większe u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek oraz u pacjentów przyjmujących lek przez dłuższy czas.

Pacjenta podczas leczenia należy dobrze nawodnić; przed rozpoczęciem leczenia oraz codziennie podczas trwania leczenia należy oceniać czynność nerek stosując zwykłe metody. Patrz punkt 4.2.

Dawkę dobową należy zmniejszyć i (lub) wydłużyć przerwy między dawkami, jeśli wystąpią przedmiotowe objawy zaburzenia czynności nerek, takie jak: wąleczkomocz, występowanie leukocytów lub krwinek czerwonych w moczu, albuminuria, zmniejszenie klirensu kreatyniny, zmniejszenie ciężaru właściwego moczu, hiperazotemia, zwiększenie wartości BUN, zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz skąpomocz. Jeśli narasta azotemia lub stopniowo zmniejsza się objętość oddawanego moczu, leczenie należy przerwać.

#### Kontrolowanie stanu pacjenta

Należy dokładnie obserwować czynność nerek i ósmego nerwu czaszkowego, zwłaszcza u pacjentów z rozpoznaniem lub podejrzeniem na początku leczenia zaburzeniem czynności nerek, oraz u pacjentów z początkowo prawidłową czynnością nerek, u których podczas leczenia wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek. W miarę możliwości należy kontrolować stężenie amikacyny w surowicy, aby zapewnić jej odpowiednie stężenie i uniknąć stężenia toksycznego. Należy przeprowadzać badania moczu w celu wykrycia zmniejszenia ciężaru właściwego, zwiększenia wydalania białka oraz komórek lub walczków. Okresowo należy oznaczać azot mocznikowy we krwi, stężenie kreatyniny w surowicy lub klirens kreatyniny. W miarę możliwości należy wykonać serię audiogramów u pacjentów w wieku odpowiednim do przeprowadzenia badania, zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka. Jeśli wystąpią objawy ototoksyczności (zawroty głowy pochodzenia obwodowego lub ośrodkowego, szumy uszne lub ostre dźwięki w uszach, utrata słuchu) lub nefrotoksyczności, konieczne jest przerwanie leczenia lub modyfikacja dawkowania. Patrz punkt 4.8.

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.

Podobnie jak inne antybiotyki, amikacyna może doprowadzić do nadmiernego wzrostu niewrażliwych drobnoustrojów. W takiej sytuacji należy wdrożyć odpowiednie leczenie.

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 przepłukiwaniu preparatami aminoglikozydów pola operacyjnego (niezależnie od jego rozległości). Zgłaszano przypadki zawału płamki żółtej, niekiedy prowadzącego do całkowitej utraty widzenia, po podaniu amikacyny do ciała szklistego (wstrzyknięciu do wnętrza oka).

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zaburzoną czynność nerek, co może nie być widoczne w rutynowych testach przesiewowych, takich jak oznaczenie wartości BUN lub stężenia kreatyniny w surowicy. Bardziej użytecznym wskaźnikiem może być klirens kreatyniny. Kontrolowanie czynności nerek podczas leczenia aminoglikozydami jest szczególnie istotne u pacjentów w podeszłym wieku.

#### 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.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące substancji pomocniczych

Lek zawiera 354 mg sodu na 100 ml roztworu, co odpowiada 17,7% maksymalnej dobowej dawki sodu zalecanej przez WHO dla dorosłych, wynoszącej 2 g sodu na dobę.

#### Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych

Wyniki oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy mogą być fałszywie zawyżone, jeśli jednocześnie podaje się cefalosporyny. Wzajemne unieczynnianie działania amikacyny i antybiotyków beta-laktamowych może zachodzić także w próbkach (np. surowicy, płynu mózgowo-rdzeniowego) pobranych w celu oznaczenia stężenia aminoglikozydów, co prowadzi do błędnych wyników. W związku z tym próbki należy analizować natychmiast po pobraniu, przechowywać po pobraniu w lodówce lub unieczynnić antybiotyk beta-laktamowy przez dodanie beta-laktamazy. Unieczynnienie antybiotyku aminoglikozydowego ma znaczenie kliniczne tylko u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Antybiotyki beta-laktamowe

*In vivo* może dojść do zmniejszenia się aktywności amikacyny w surowicy, jeśli jednocześnie podawany jest antybiotyk aminoglikozydowy lub antybiotyk z grupy penicylin, nawet różnymi drogami podania.

#### Inne substancje o działaniu neurotoksycznym, ototoksycznym lub nefrotoksycznym

Ze względu na możliwość sumowania się działań niepożądanych, należy unikać zarówno podawania ogólnoustrojowego, jak i miejscowego innych substancji neurotoksycznych, ototoksycznych lub nefrotoksycznych jednocześnie z amikacyną lub wkrótce po jej podaniu.

Toksyczność amikacyny może się zwiększać pod wpływem następujących substancji neuro- i (lub) oto- i (lub) nefrotoksycznych:

- inne aminoglikozydy podawane pozajelitowo (np. kanamycyna, paromomycyna);
- inne chemioterapeutyki przeciwnowotworowe, np.:
  - bacytracyna,
  - amfoterycyna B,
  - cefalosporyny (np. cefalorydyna),
  - wankomycyna,
  - polimyksyny (polimyksyna B, kolistyna),
  - wiomycyna;
- cytostatyki zawierające związki platyny:
  - karboplatyna (w dużych dawkach), cisplatyna, oksaliplatyna (szczególnie jeśli wcześniej występuje niewydolność nerek);
- leki immunosupresyjne:
  - cyklosporyna,
  - takrolimus;
- leki moczopędne o szybkim działaniu, np.:
  - furosemid,
  - kwas etakrynowy (potencjalne działanie ototoksyczne samych leków, dodatkowo działanie toksyczne aminoglikozydów może być nasilone przed odwadniającym działaniem leków



- moczopędnych i zwiększone stężenie aminoglikozydów w surowicy i tkankach);
- amikacyna a znieczulenie metoksyfluranem.  
Aminoglikozydy mogą nasilać nefrotoksyczne działanie metoksyfluranu. Podczas jednoczesnego stosowania możliwe jest wystąpienie wyjątkowo ciężkich neuropatii.

Podczas stosowania amikacyny razem z lekiem o działaniu 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 środki zwiotczające mięśnie i inne substancje działające na przewodnictwo nerwowo-mięśniowe

Podczas stosowania amikacyny razem:

- ze środkami blokującymi przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (np. sukcynylocholina, dekametonium, atrakurium, rokuronium, wekuronium),
  - z przetoczeniem dużych ilości krwi konserwowanej cytrynianem,
  - ze środkami znieczulającymi,
- należy się spodziewać nasilenia blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez te leki, co może doprowadzić do porażenia mięśni oddechowych.

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

Indometacyna może zwiększać stężenie amikacyny w osoczu u noworodków.

#### Bisfosfoniany

Podawanie aminoglikozydów jednocześnie z bisfosfonianami wiąże się ze zwiększonym ryzykiem hipokalcemii.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### *Ciąża*

Dane dotyczące stosowania aminoglikozydów u kobiet w okresie ciąży są ograniczone.

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 noworodka, 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 wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z 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.

#### *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 (patrz punkt 4.8), bowiem mogą one osłabiać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Wszystkie aminoglikozydy mogą działać ototoksycznie i nefrotoksycznie oraz blokować przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Takie działania toksyczne występują częściej u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, pacjentów leczonych innymi lekami o działaniu ototoksycznym lub nefrotoksycznym oraz u pacjentów leczonych przez okres dłuższy i (lub) dawkami większymi od zalecanych (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane uznane za co najmniej prawdopodobnie związane z leczeniem, wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów oraz bezwzględnej częstości występowania:

- bardzo często  $\geq 1/10$  leczonych pacjentów
- często  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  leczonych pacjentów
- niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$  leczonych pacjentów
- rzadko  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$  leczonych pacjentów
- bardzo rzadko  $< 1/10\ 000$  leczonych pacjentów
- częstość nieznana częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	
Niezbyt często	Nadkażenie lub kolonizacja (przez lekooporne bakterie lub drożdżaki <sup>a</sup> )
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	
Rzadko	Niedokrwistość, eozynofilia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne (reakcje anafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny, reakcja rzekomoanafilaktyczna), nadwrażliwość; objawy opisane są także w punktach „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” oraz „Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania”
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	
Rzadko	Hipomagnezemia
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Rzadko	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego <sup>a</sup> , zawroty głowy pochodzenia błędnikowego <sup>a</sup>
Rzadko:	Ból głowy, parestezje <sup>a</sup> , drżenie <sup>a</sup> , zaburzenia równowagi <sup>a</sup>
Częstość nieznana	Porażenie <sup>a</sup>
<i>Zaburzenia oka</i>	
Rzadko	Ślepotą <sup>b</sup> , zawał siatkówki <sup>b</sup>
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	
Rzadko	Szumy uszne <sup>a</sup> , niedosłuch <sup>a</sup>
Częstość nieznana	Głuchota <sup>a</sup> , głuchota neurosensoryczna <sup>a</sup>
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	
Rzadko	Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	
Częstość nieznana	Bezdech, skurcz oskrzeli
Bardzo rzadko	Porażenie czynności oddechowej (pojedyncze przypadki)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	
Niezbyt często	Nudności, wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	
Niezbyt często	Wysypka
Rzadko	Świąd, pokrzywka

<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Rzadko	Bóle stawów, skurcze mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	
Rzadko	Uszkodzenie kanalików nerkowych
Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, nefropatia toksyczna, obecność komórek w moczu <sup>a</sup>
Rzadko	Skąpomocz <sup>a</sup> , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi <sup>a</sup> , albuminuria <sup>a</sup> , azotemia <sup>a</sup> , obecność czerwonych krwinek w moczu <sup>a</sup> , obecność białych krwinek w moczu <sup>a</sup>
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Rzadko	Gorączka

<sup>a</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>b</sup> Amikacyna nie jest w postaci przeznaczonej do podawania do ciała szklistego. Po podaniu amikacyny do ciała szklistego (wstrzyknięciu do oka) notowano występowanie ślepoty i zawału siatkówki.

#### Informacje dotyczące poszczególnych działań niepożądanych

Zaburzenia czynności nerek są ustępują zwykle po odstawieniu leku. Toksyczne działanie na ósmy nerw czaszkowy może spowodować zaburzenia słuchu i (lub) równowagi. Amikacyna wpływa głównie słuch. Uszkodzenie nerwu ślimakowego może obejmować niedosłuch wysokich częstotliwości i zwykle dochodzi do niego zanim ubytek słuchu może być wykryty w badaniu audiometrycznym (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### ***Objawy***

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

### ***Leczenie***

W razie przedawkowania lub wystąpienia objawów toksyczności, należy przerwać podawanie amikacyny w infuzji; można zastosować dializę otrzewnową lub hemodializę w celu przyspieszenia usuwania amikacyny z krwi. W celu eliminacji amikacyny, która kumuluje się we krwi, można zastosować także ciągłą hemofiltrację tętniczo-żylną. U noworodków można rozważyć transfuzję wymienną, jednak przed zastosowaniem takiego środka należy zasięgnąć porady specjalisty.

Jeśli nastąpiła blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i zatrzymanie oddechu, konieczne jest zastosowanie odpowiedniego leczenia, w tym podania jonów wapnia (np. w postaci glukonianu lub laktobionianu w 10-20% roztworze). Jeśli nastąpiło porażenie czynności oddechowej, konieczne może być mechaniczne wspomaganie oddychania.

## 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 kwasem aminohydroksymasłowym grupy aminowej C-1 fragmentu 2-deoksystreptaminy.

#### 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)

Najważniejszym parametrem PK/PD umożliwiającym prognozowanie bakteriobójczego działania amikacyny jest stosunek maksymalnego stężenia w surowicy ( $C_{max}$ ) do minimalnego stężenia hamującego (MIC) dla danego patogenu. Uważa się, że stosunek  $C_{max}$ : MIC wynoszący 8:1 lub 10:1 zapewnia skuteczne zabijanie bakterii i zapobieganie ich ponownemu wzrostowi.

Amikacyna wykazuje efekt poantybiotykowy w warunkach *in vitro* i *in vivo*. Dzięki temu efektowi poantybiotykowemu jest możliwe wydłużenie okresu pomiędzy poszczególnymi dawkami bez utraty skuteczności działania na większość laseczek Gram-ujemnych.

#### Mechanizmy 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 opierania się rozkładowi przez enzymy unieczynniające 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.

Występuje częściowa oporność krzyżowa pomiędzy amikacyną i innymi aminoglikozydami.

#### Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla amikacyny. Są one wymienione tutaj: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### 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
<b>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</b>
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus haemolyticus</i> <i>Staphylococcus hominis</i> <sup>0</sup>

<b>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</b>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> <sup>0</sup>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>1</sup>
<i>Salmonella enterica</i> <sup>0</sup>
<i>Serratia liquefaciens</i> <sup>0</sup>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
<b>Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej</b>
<b>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</b>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<b>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</b>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<b>Drobnoustroje o oporności naturalnej</b>
<b>Bakterie tlenowe Gram-dodatnie</b>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<b>Bakterie tlenowe Gram-ujemne</b>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<b>Bakterie beztlenowe</b>
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
<b>Inne drobnoustroje</b>
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

<sup>1</sup> wskaźnik oporności szczepów wyodrębnionych od szczególnych grup pacjentów, np. pacjentów z mukowiscydozą wynosi  $\geq 10\%$ .

<sup>0</sup> W momencie publikacji tych tabel aktualne dane nie były dostępne. W literaturze oryginalnej, podręcznikach z normami i zaleceniach dotyczących leczenia zakłada się występowanie wrażliwości.

#### Inne informacje

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

#### Stężenie w osoczu

Amikacyna praktycznie nie wchłania się po podaniu doustnym. Można ją podawać tylko pozajelitowo. Maksymalne stężenie w surowicy występuje po 1-2 godzinach 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 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 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 terapeutycznej 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.

### Wydalanie

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%) jest wydalana 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) jest wydalone z moczem w ciągu odpowiednio 8 i 24 godzin.

90% dawki amikacyny może zostać usuniętych drogą hemodializy w ciągu 4 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**

#### Toksyczność po podaniu jednorazowym

Wykazano występowanie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i porażenia mięśni u zwierząt laboratoryjnych, którym podawano duże dawki amikacyny.

#### Toksyczność po podaniu wielokrotnym

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

#### Mutagenność i działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań działania mutagennego ani rakotwórczego amikacyny.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach toksycznego wpływu na rozród amikacyna powodowała zależną od dawki nefrotoksyczność u ciężarnych samicach 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.

#### Toksyczność miejscowa

Nie ma dostępnych danych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalania pH)

Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, 5 mg/ml i 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 beta-laktamowymi (np. penicylinami, cefalosporynami), ponieważ może to spowodować fizykochemiczną 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 beta-laktamowych może utrzymywać się również wtedy, gdy pobiera się próbki krwi do oznaczenia stężeń antybiotyków w surowicy i doprowadzić do znacznego niedoszacowania oraz błędów w dawkowaniu, a w konsekwencji do ryzyka toksyczności. Probki te należy szybko poddawać badaniu i umieszczać na lodzie albo dodawać beta-laktamazę.

### **6.3 Okres ważności**

#### Przed otwarciem

3 lata

#### Po pierwszym otwarciu pojemnika

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. Jeżeli nie zostanie zużyty natychmiast, za okres i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Prawdopodobnie 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**

Butelki z polietylenu o małej gęstości, zawierające 100 ml roztworu, 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 leczniczego 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 lub przebarwień.

Należy używać wyłącznie klarownego, bezbarwnego roztworu, bez stałych cząstek.

Roztwór należy podawać za pomocą jałowego sprzętu, z zastosowaniem techniki aseptycznej. Sprzęt należy wstępnie napęlić 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. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Amikacin B. Braun, 2,5 mg/ml, roztwór do infuzji  
Pozwolenie nr 18755

Amikacin B. Braun, 5 mg/ml, roztwór do infuzji  
18756

Amikacin B. Braun, 10 mg/ml, roztwór do infuzji  
18757



**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10.10.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15.12.2015 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

08.01.2025