

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amikacin Kabi, 5 mg/mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mL roztworu do infuzji zawiera 5 mg amikacyny (w postaci amikacyny siarczanu).

Jedna butelka z 50 mL roztworu zawiera 250 mg amikacyny.

Jedna butelka z 100 mL roztworu zawiera 500 mg amikacyny.

Jedna butelka z 200 mL roztworu zawiera 1000 mg amikacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden mL roztworu zawiera także 3,54 mg sodu (co odpowiada 0,154 mmol sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Klarowny, bezbarwny, wodny roztwór

pH roztworu: 3,5-5,5

Osmolalność roztworu: 270-330 mOsmol/kg

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amikacin Kabi jest wskazany w leczeniu następujących ciężkich zakażeń u pacjentów dorosłych oraz dzieci i młodzieży (w tym noworodków), gdy inne leki przeciwbakteryjne nie są właściwe (patrz punkt 5.1):

- zakażenia szpitalne dolnych dróg oddechowych, w tym szpitalne zapalenie płuc (HAP, ang. hospital-acquired pneumonia) i zapalenie płuc związane z wentylacją mechaniczną (VAP, ang. ventilator-associated pneumonia);
- powikłane i nawracające zakażenia dróg moczowych, w tym odmiedniczkowe zapalenie nerek;
- powikłane zakażenia w obrębie jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej;
- ostre bakteryjne zakażenia skóry i struktur skóry, w tym zakażenia ran po oparzeniach;
- bakteryjne zapalenie wsierdzia (tylko w skojarzeniu z innymi antybiotykami).

Amikacin Kabi jest wskazany również w leczeniu pacjentów z bakteremią występującą w związku z którymkolwiek z zakażeń wymienionych powyżej lub jeśli podejrzewa się jej związek z którymkolwiek z zakażeń wymienionych powyżej.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Amikacin Kabi jest stosowany zwykle w połączeniu z innymi odpowiednimi antybiotykami, obejmującymi swoim spektrum bakterie wywołujące dane zakażenie.

Dawkowanie oraz zastosowanie amikacyny zależy szczególnie od rodzaju zakażenia i stanu pacjenta. Należy uwzględnić lokalne wytyczne terapeutyczne.

Pacjenci z prawidłową czynnością nerek

Dorośli i młodzież w wieku ≥ 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 mc./dobę i można ją podawać w postaci pojedynczej dawki dobowej lub podzielić na dwie równe dawki po 7,5 mg/kg mc. podawane co 12 godzin.

Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać 1,5 g. W leczeniu zapalenia wsierdza oraz gorączkujących pacjentów z neutropenią, produkt leczniczy należy podawać dwa razy na dobę, ze względu na brak wystarczających danych przemawiających za podawaniem raz na dobę.

Niemowlęta, małe dzieci i dzieci (w wieku od 4 tygodni do 11 lat)

Zalecana dawka dożylna (powolna infuzja dożylna) u dzieci z prawidłową czynnością nerek wynosi 15-20 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 podawać dwa razy na dobę, ze względu na brak wystarczających danych przemawiających za podawaniem raz na dobę.

Noworodki (w wieku od 0 do 27. dni)

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).

Wcześnieaki

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

Objętości roztworu do infuzji u pacjentów z prawidłową czynnością nerek:

Dawkowanie w mg na kg masy ciała													
Amikacyna 5 mg/mL													
Dawka amikacyny w 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
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
10	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
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

Dokładność dawkowania produktu leczniczego Amikacin Kabi, 5 mg/mL roztwór do infuzji jest większa, jeśli jest on podawany za pomocą pompy infuzyjnej.

Maksymalna dawka dobową

Dawka dobową amikacyny zależy od masy ciała, w związku z czym maksymalną dawkę należy wyliczyć na podstawie masy ciała, chyba że uzasadniono inaczej.

W przypadku zakażeń zagrażających życiu i (lub) zakażeń *Pseudomonas*, *Acinetobacter* lub *Enterobacteriales* dawka dobową może być zwiększona do 1,5 g na dobę, podawana jedynie pod ciągłym nadzorem i nie dłużej niż przez 10 dni. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dla dorosłych wynoszącej 15 g, należy wliczyć w to uprzednio stosowane leczenie innymi aminoglikozydami.

Ze względu na wymogi dotyczące dostosowania dawki, podawanie amikacyny raz na dobę u pacjentów z gorączką neutropeniczną i (lub) niewydolnością nerek nie jest zalecane.

Czas trwania leczenia

Całkowity czas trwania leczenia należy ograniczyć do 7-10 dni, w zależności od ciężkości zakażenia. W ciężkich i powikłanych zakażeniach, gdy okres leczenia amikacyną przekracza 10 dni, należy ponownie ocenić przydatność amikacyny; jeśli leczenie będzie kontynuowane, konieczna jest kontrola stężenia amikacyny w surowicy, a także kontrola 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 zmianę leczenia.

Zalecenia dotyczące monitorowania

Stan czynności nerek należy ocenić na początku leczenia oraz sprawdzać go w regularnych odstępach czasu podczas leczenia.

Należy monitorować stężenia amikacyny w osoczu u wszystkich pacjentów, w szczególności u pacjentów w podeszłym wieku, noworodków, pacjentów otyłych oraz pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i mukowiscydozą.

Stężenie amikacyny w surowicy krwi należy monitorować w drugim lub trzecim dniu po rozpoczęciu leczenia, a następnie dwa razy w tygodniu oraz po każdej zmianie dawki (patrz punkt 4.4). Próbkę krwi należy pobierać bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki (stężenie minimalne) oraz 30-90 minut po zakończeniu infuzji (stężenie maksymalne). W przypadku schematu wielokrotnych dawek na dobę, stężenie maksymalne nie powinno przekroczyć 30-35 µg/mL. Stężenie minimalne powinno być mniejsze niż 10 µg/mL. W przypadku schematów dawkowania raz na dobę, należy wziąć pod uwagę lokalne wytyczne dotyczące monitorowania stężenia w surowicy.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Ocena stanu czynności nerek powinna być prowadzona u wszystkich pacjentów i jest obowiązkowa u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Uwaga: U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <50 mL/min) podawanie amikacyny raz na dobę nie jest zalecane.

W przypadku zaburzeń czynności nerek z wartością przesączania kłębuszkowego poniżej 70 mL/min, zaleca się zmniejszenie dawki lub wydłużenie odstępów między kolejnymi dawkami, ze względu na akumulację amikacyny. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dawka nasycająca amikacyny wynosi 7,5 mg/kg mc. Odstęp między dawkami u poszczególnych pacjentów oblicza się jako 9-krotność poziomu kreatyniny w surowicy. Na przykład, jeśli stężenie kreatyniny wynosi 2 mg/100 mL, wówczas zalecaną dawkę jednorazową (7,5 mg/kg mc.) należy podawać co $2 \times 9 = 18$ godzin.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek oraz znaną wartością klirensu kreatyniny, dawka podtrzymująca podawana co 12 godzin, powinna być obliczana według wzoru:

(klirens kreatyniny pacjenta w mL/min ÷ wartość prawidłowa klirensu kreatyniny w mL/min) x dawka amikacyny 7,5 mg/kg mc.

Wartości podane w poniższej tabeli można traktować jako wytyczne.

Klirens kreatyniny [mL/min]	Dawka dobową amikacyny [mg/kg mc./dobę]	Dawka amikacyny co 12 godzin dla pacjenta o masie ciała 70 kg [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 powinni otrzymywać połowę normalnej dawki pod koniec dializy.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku czynność nerek może być zaburzona.

Ze względu na to, że amikacyna jest wydalana przez nerki, należy jak najczęściej oceniać czynność nerek i odpowiednio dostosować dawkę w razie potrzeby.

Pacjenci otyli

Amikacyna słabo rozpuszcza się w tkance tłuszczowej. Właściwą dawkę wylicza się na podstawie szacunkowej idealnej masy ciała powiększonej o 40% nadmiaru, która jest podstawą do określenia dawki mg/kg mc. Dawkę należy dostosować na podstawie wyników monitorowania stężenia w osoczu. Nie można przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1,5 g. Czas trwania leczenia nie powinien przekraczać 7-10 dni.

Pacjenci z wodobrzuszem

Konieczne jest podawanie większych dawek w celu uzyskania odpowiednich stężeń w surowicy, ze względu na stosunkowo większą dystrybucję amikacyny w płynie zwnętrzkomórkowym.

Sposób podawania

Wyłącznie do podania dożylnego.

Amikacin Kabi należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej. Preferowany czas podawania jednej infuzji wynosi 30 minut, ale można go wydłużyć do 60 minut.

Szczegółowe zalecenia dotyczące stosowania dożylnego u dzieci i młodzieży

U dzieci i młodzieży, objętość użytego rozcieńczalnika zależy od ilości amikacyny, jaka jest tolerowana przez pacjenta. Roztwór należy podawać w infuzji trwającej 30 do 60 minut. Niemowlęta powinny otrzymywać infuzję trwającą od 1 do 2 godzin.

W przypadku, gdy u dzieci i młodzieży jest zalecane rozcieńczenie, roztwór do infuzji przygotowuje się poprzez dodanie pożądaney dawki do identycznej ilości (rozcieńczenie 1 + 1) rozcieńczalnika wymienionego w punkcie 6.6, w celu otrzymania 0,25% roztworu amikacyny (2,5 mg/mL) (patrz punkt 6.6).

Objętości rozcieńczonego roztworu do infuzji 2,5 mg/mL amikacyny:

Dawkowanie w mg na kg masy ciała														
Roztwór amikacyny rozcieńczony do 2,5 mg/mL														
Dawka amikacyny w 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	
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	mL
10	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	
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	

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Nadwrażliwość na inne aminoglikozydy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego pacjentom z zaburzeniami czynności nerek, z uszkodzeniem narządu słuchu lub równowagi, z zaburzeniami nerwowo-

mięśniowymi oraz pacjentom, którzy bezpośrednio przed amikacyną otrzymywali inny antybiotyk aminoglikozydowy.

Neurotoksyczność i (lub) ototoksyczność

U pacjentów leczonych antybiotykami aminoglikozydowymi może dojść do toksycznego działania na układ nerwowy, objawiającego się działaniem na nerw przedsionkowy i (lub) obustronnym działaniem na nerw słuchowy. Ryzyko ototoksyczności związanej z działaniem aminoglikozydów jest większe u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek oraz u pacjentów leczonych 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 zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego) i utrata równowagi, 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. U pacjentów z rozwijającym się uszkodzeniem nerwu przedsionkowo-ślimakowego podczas leczenia mogą nie wystąpić objawy ostrzegające o toksycznym działaniu na VIII nerw czaszkowy, natomiast po zakończeniu leczenia może wystąpić całkowita lub częściowa obustronna głuchota lub zawroty głowy powodujące niepełnosprawność.

Ototoksyczne działanie aminoglikozydów jest zwykle nieodwracalne.

Należy zachować ostrożność u pacjentów nadwrażliwości na aminoglikozydy w wywiadzie oraz u pacjentów z bezobjawowym uszkodzeniem nerek lub VIII nerwu czaszkowego wywołanym uprzednim podawaniem substancji nefro i (lub) ototoksycznych, gdyż działanie toksyczne może być addytywne. U tych pacjentów, amikacynę można podawać jedynie, jeśli w opinii lekarza korzyści wynikające z leczenia przewyższają potencjalne ryzyko.

Zwiększone ryzyko ototoksyczności występuje u pacjentów z mutacjami mitochondrialnymi DNA (zwłaszcza z zastąpieniem 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.

Toksyczne działanie na nerki

Aminoglikozydy mogą działać nefrotoksycznie. Toksyczne działanie na nerki jest niezależne od maksymalnego stężenia osiągniętego w osoczu (C_{maks}).

Toksyczne działanie aminoglikozydów, w tym amikacyny, występuje częściej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, w przypadku zastosowania dawek większych niż zalecane oraz u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy przez czas dłuższy niż zalecany. Bezpieczeństwo stosowania przez okres dłuższy niż 14 dni nie zostało ustalone. Inne czynniki zwiększające ryzyko toksyczności spowodowanej przez aminoglikozydy obejmują zaawansowany wiek oraz odwodnienie. 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 stężenia kreatyniny w surowicy krwi oraz skąpomocz. Jeśli narasta azotemia lub stopniowo zmniejsza się objętość oddawanego moczu, leczenie należy przerwać.

Pacjenci w podeszłym wieku mogą mieć zaburzoną czynność nerek, co może nie być widoczne w rutynowych testach przesiewowych, takich jak oznaczenie wartości stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN, ang. blood urea nitrogen) 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.

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić czynność nerek, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Pacjenta podczas leczenia należy koniecznie dobrze nawodnić. Czynność nerek należy również monitorować podczas trwania leczenia.

Zaleca się wykonanie serii badań audiometrycznych, zwłaszcza u pacjentów wysokiego ryzyka. W miarę możliwości należy kontrolować stężenie amikacyny w surowicy, dwa razy w tygodniu, w celu uniknięcia dużych stężeń, które mogą być toksyczne (patrz punkt 4.2). Jeśli wystąpią objawy ototoksyczności (zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego lub błędnikowego, szumy uszne lub ostre dźwięki w uszach, utrata słuchu) lub nefrotoksyczności, konieczne jest przerwanie leczenia lub modyfikacja dawkowania.

Unieczynnienie antybiotyku aminoglikozydowego ma znaczenie kliniczne tylko u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. Unieczynnienie może zachodzić w próbkach płynów ustrojowych pobranych do badań, co prowadzi do błędnych odczytów stężenia aminoglikozydów. W związku z tym, należy się odpowiednio obchodzić z próbkami (bezwzględnie oznaczać, mrozić lub dodawać beta-laktamazy).

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 leki znieczulające lub leki blokujące przewodnictwa nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.5). W razie wystąpienia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, podanie soli wapnia może usunąć porażenie mięśni oddechowych, ale konieczne może być mechaniczne wspomaganie oddychania. Wykazano występowanie blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i porażenia mięśni u zwierząt laboratoryjnych, którym podawano duże dawki amikacyny.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas podawania aminoglikozydów pacjentom z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, takimi jak miastenia lub parkinsonizm, ze względu na możliwe kuraropodobne działanie aminoglikozydów na złącze nerwowo-mięśniowe, mogące dodatkowo osłabiać mięśnie.

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).

Dzieci i młodzież

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

Ten produkt leczniczy zawiera 177 mg sodu na 50 mL, co odpowiada 8,85% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 354 mg sodu na 100 mL, co odpowiada 17,7% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ten produkt leczniczy zawiera 708 mg sodu na 200 mL, co odpowiada 35,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Synergiczne działanie przeciwbakteryjne wynika z połączenia z antybiotykami beta-laktamowymi.

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-, oto- i (lub) nefrotoksycznych:

- inne aminoglikozydy;
- inne chemioterapeutyki zakaźne, np. bacytracyna, amfoterycyna B, cefalosporyny, wankomycyna, kanamycyna, paromomycyna, polimyksyna B, kolistyna;
- istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nefro- oraz prawdopodobnie ototoksyczności w przypadku jednoczesnego podawania aminoglikozydów z cytostatykami zawierającymi związki platyny: karboplatyna (w dużych dawkach), cisplatyna, oksaliplatyna (szczególnie jeśli wcześniej występowała niewydolność nerek);
- leki immunosupresyjne: cyklosporyna, takrolimus;
- leki moczopędne o szybkim działaniu, np.: furosemid lub kwas etakrynowy (czynnościowa niewydolność nerek w wyniku odwodnienia, potencjalne działanie ototoksyczne samych leków). Może skutkować nieodwracalną głuchotą.

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

Amikacyna a znieczulenie metoksyfluranem

Aminoglikozydy mogą nasilać działanie uszkodzające nerki metoksyfluranu. Podczas jednoczesnego stosowania, możliwe jest wystąpienie wyjątkowo ciężkich neuropatii.

Amikacyna a środki zwiotczające mięśnie i inne substancje

Podczas stosowania amikacyny razem ze środkami zwiotczającymi mięśnie (np. d-tubokuraryną), kurarynami, toksyną botulinową, polimyksynami, prokainamidem, z przetoczeniem dużych ilości krwi konserwowanej cytrynianem lub podczas znieczulenia wziewnego (np. halotanem) należy się spodziewać nasilenia blokady nerwowo-mięśniowej wywołanej przez te substancje. 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).

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

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

Tiamina (witamina B₁), podawana jednocześnie, może zostać zniszczona przez reaktywny składnik wodorosiarczynu sodu w produkcie leczniczym zawierającym siarczan amikacyny.

Indometacyna może zwiększać stężenie amikacyny w osoczu u noworodków.

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 produktu leczniczego, należy ją poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu. Produktu leczniczego Amikacin Kabi 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 medycznym (patrz punkt 4.4).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amikacyna i (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 i (lub) wstrzymać się od podawania produktu leczniczego Amikacin Kabi.

Amikacynę można podawać kobietom w okresie ciąży i noworodkom tylko wtedy, gdy jest to bezwzględnie konieczne, pod nadzorem medycznym (patrz punkt 4.4).

Płodność

W badaniach rozrodczości u myszy i szczurów nie notowano żadnego wpływu na płodność ani toksycznego działania na płód.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Jeśli amikacynę 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 działanie ototoksyczne i (lub) nefrotoksyczne. Zaburzenia czynności nerek są rzadko obserwowane u pacjentów leczonych amikacyną i zwykle ustępują po odstawieniu produktu leczniczego.

Ważna uwaga dotycząca leczenia

Zaburzeniom czynności nerek i słuchu spowodowanym działaniem neurologicznym można w większości zapobiec dzięki przestrzeganiu środków ostrożności. Należy kontrolować stan nerek oraz zmysłów słuchu i równowagi przed, w trakcie oraz po zakończeniu leczenia. Należy utrzymywać odpowiedni stan nawodnienia pacjenta oraz odpowiednią produkcję moczu. Należy kontrolować stężenie substancji czynnej w surowicy oraz odpowiednio dopasować dawkę u pacjentów z grup szczególnego ryzyka (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.

Poniżej podano klasyfikację działań niepożądanych na podstawie częstości ich występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$);
- często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);
- niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);
- bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$);
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:</i>	
Niezbyt często:	Nadkażenia lub kolonizacja (przez lekooporne bakterie lub drożdżaki)
<i>Zaburzenia krwi i i układu chłonnego:</i>	
Rzadko:	Niedokrwistość, leukopenia, granulocytopenia, małopłytkowość, eozynofilia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego:</i>	
Rzadko:	Reakcje nadwrażliwości ³
Bardzo rzadko:	Wstrząs anafilaktyczny
Częstość nieznana:	Alergia krzyżowa pomiędzy aminoglikozydami
<i>Zaburzenia metabolizmu i i odżywiania:</i>	
Rzadko:	Hipomagnezemia

<i>Zaburzenia układu nerwowego:</i>	
Niezbyt często:	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego ¹ , Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego ¹
Rzadko:	Ból głowy, migreny, parestezje, drżenie
<i>Zaburzenia oka:</i>	
Niezbyt często:	Oczopląs ¹
Rzadko:	Ślepotą ⁵ , zawał siatkówki ⁵
<i>Zaburzenia ucha i błędnika:</i>	
Niezbyt często:	Szumy uszne ¹ , uczucie ciśnienia w uszach ¹ , zaburzenia słuchu ¹
Bardzo rzadko:	Głuchota ¹
<i>Zaburzenia naczyńniowe:</i>	
Rzadko:	Niedociśnienie
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:</i>	
Rzadko:	Depresja funkcji oddechowych ⁴
Bardzo rzadko:	Porażenie czynności oddechowej ⁴
Częstość nieznana:	Bezdech, skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit:</i>	
Niezbyt często:	Nudności ¹
Rzadko:	Wymioty
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i>	
Rzadko:	Wysypka skórna, osutka, świąd, pokrzywka (reakcje nadwrażliwości) ³
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i i tkanki łącznej:</i>	
Rzadko:	Ból stawów
Bardzo rzadko:	Blokada nerwowo-mięśniowa
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</i>	
Niezbyt często:	Uszkodzenie kanalików nerkowych ² , zaburzenia czynności nerek ²
Bardzo rzadko:	Toksyczna nefropatia, 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 alkalicznej (nieznaczne i przemijające)

Informacje dotyczące poszczególnych działań niepożądanych

- (1) Działania niepożądane były obserwowane w szczególności w sytuacji przekroczenia zalecanego dawkowania, jeśli leczenie trwało powyżej 10 dni lub w przypadku niewłaściwego doboru dawki u pacjentów z dysfunkcją nerek. Początkowymi objawami zaburzeń przedsionkowych są zawroty głowy, mdłości i wymioty. Badanie często ujawnia oczopląs. Niemal zawsze zaburzenia przedsionkowe są odwracalne. Pierwsze objawy zaburzeń ślimakowych często obejmują utratę odbierania wysokich tonów (≥ 4000 Hz), które poprzedzają utratę słuchu i mogą być wykryte jedynie w badaniu audiometrycznym.
- (2) Kolejnym niezbyt częstym działaniem niepożądanym jest uszkodzenie kanalików nerkowych z upośledzeniem czynności nerek. Mechanizm uszkodzania nerek obejmuje akumulację w lizosomach, zahamowanie aktywności fosfolipazy i nekrozę komórek kanalików nerkowych po wielokrotnych podaniach amikacyny. Jednorazowe dzienne podanie może zmniejszyć ryzyko nefrotoksyczności. Uszkodzenie nerek jest do pewnego stopnia odwracalne, ale zwiększa ryzyko akumulacji, która może spowodować lub zwiększyć działanie ototoksyczne. Może wystąpić zwiększenie stężenia kreatyniny, obecność albumin, czerwonych i białych krwinek krwi oraz wałeczków w moczu, mocznica i skąpomocz.

- (3) Rzadkimi działaniami niepożądanymi są reakcje nadwrażliwości, takie jak osutka, swędzenie, pokrzywka i gorączka polekowa.
- (4) W rzadkich przypadkach, gdy infuzja dożylna jest zbyt szybka, może wystąpić poważne obniżenie czynności oddechowej. W pojedynczych przypadkach może to prowadzić do porażenia czynności oddechowej, ryzyko istnieje również w przypadku jednoczesnego stosowania znieczulenia i środków zmiotczających mięśnie (patrz punkt 4.5).
- (5) Amikacyna nie jest przeznaczona do podania do ciała szklistego. Zgłaszano przypadki ślepoty i zawału siatkówki po podaniu amikacyny do ciała szklistego (wstrzyknięcie do oka).

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

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

Leczenie

W razie przedawkowania lub wystąpienia objawów toksyczności, należy przerwać podawanie amikacyny w infuzji, można zastosować wymuszoną diurezę w celu przyspieszenia usuwania amikacyny z krwi. Dializa otrzewnowa i hemodializa mogą przyczynić się do eliminacji amikacyny, która akumuluje się we krwi. Hemodializa jest skuteczniejsza w usuwaniu amikacyny z krwi niż dializa otrzewnowa.

U noworodków można rozważyć transfuzję wymienną, jednak przed zastosowaniem takiego środka konieczne jest zasięgnięcie porady specjalisty.

W celu zneutralizowania efektu zmiotczającego, wskazane jest podanie soli wapnia. Jeśli nastąpiło porażenie czynności oddechowej, konieczne może być mechaniczne wspomaganie oddychania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbakteryjne do stosowania ogólnego, aminoglikozydy, 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 działanie 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 unieczynnijające 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.

Pojawienie się oporności podczas terapii jest rzadkie. Występuje częściowa oporność krzyżowa pomiędzy amikacyną i innymi aminoglikozydami.

Wartości graniczne

Według komitetu EUCAST (wersja 10.0, obowiązująca od 2020-01-01), do amikacyny stosują się następujące wartości graniczne:

Drobnoustrój	Wartości graniczne wg. EUCAST*	
	(mg/L)	
	S\leq	R$>$
<i>Enterobacterales</i> ¹		
- zakażenia ogólnoustrojowe	8 ²	8 ²
- zakażenia wywodzące się z układu moczowego	8	8
<i>Pseudomonas spp.</i>		
- zakażenia ogólnoustrojowe	16 ²	16 ²
- zakażenia wywodzące się z układu moczowego	16	16
<i>Acinetobacter spp.</i>		
- zakażenia ogólnoustrojowe	8 ²	8 ²
- zakażenia wywodzące się z układu moczowego	8	8
<i>Staphylococcus spp.</i>		
- <i>S. aureus</i> ³	8 ²	8 ²
- Gronkowce koagulazoujemne	8 ²	8 ²
Wartości graniczne niezwiązane z gatunkiem	1	1

¹ Wartości graniczne nie mają zastosowania dla *Plesiomonas shigelloides*, ponieważ aminoglikozydy naturalnie wykazują obniżoną aktywność względem tego gatunku.

² W zakażeniach układowych aminoglikozydy muszą być stosowane w terapii skojarzonej. W takich sytuacjach wartości graniczne/ECOFF w nawiasach można wykorzystać do rozróżnienia drobnoustrojów z nabytymi mechanizmami oporności od szczepów dzikich, bez mechanizmów oporności. W przypadku izolatów bez mechanizmów oporności na wyniku należy zamieścić komentarz: "Aminoglikozydy często są podawane w skojarzeniu z innymi antybiotykami w celu wzmocnienia działania aminoglikozydów lub poszerzenia spektrum terapii. W zakażeniach układowych aminoglikozydy muszą być stosowane w terapii skojarzonej." Więcej informacji na stronie EUCAST www.eucast.org w zakładce Guidance Documents.

³ Najbardziej wiarygodnym sposobem wykrywania oporności na amikacynę jest zastosowanie krążka z kanamycyną (MIC >8 mg/L). Wielkość strefy zahamowania wzrostu wokół krążka

z kanamycyną 30 µg dla *S. aureus* wynosi R<18 mm i R<22 mm dla gronkowców koagulazoujemnych.

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 produktu leczniczego jest wątpliwa co najmniej w niektórych rodzajach zakażeń.

Gatunki zwykle wrażliwe
<i>Drobnooustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ^o
<i>Drobnooustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
Gatunki, wśród których może wystąpić problem oporności nabytej
<i>Drobnooustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Drobnooustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Drobnooustroje o oporności naturalnej
<i>Drobnooustroje tlenowe Gram-dodatnie</i>
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
<i>Drobnooustroje tlenowe Gram-ujemne</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Beztlencowce
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
Inne mikroorganizmy
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

- ° Podczas opracowywania tych tabel dla produktu leczniczego Amikacin Kabi aktualne dane nie były dostępne. W literaturze oryginalnej, podręcznikach z normami i zaleceniach dotyczących leczenia zakłada się występowanie wrażliwości.
- ¹ Wskaźnik oporności szczepów wyodrębnionych od szczególnych grup pacjentów, np. pacjentów z mukowiscydozą wynosi $\geq 10\%$.

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 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 amikacyny w surowicy w chwili zakończenia infuzji wynosi 38 $\mu\text{g/mL}$. U zdrowych ochotników, po podaniu dawki 15 mg/kg mc. w ciągłej infuzji dożylniej trwającej 30 minut, stężenie amikacyny w surowicy w chwili zakończenia infuzji wynosiło około 77 $\mu\text{g/mL}$ oraz 47 $\mu\text{g/mL}$ i 1 $\mu\text{g/mL}$ 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 amikacyny w surowicy w chwili zakończenia infuzji wynosiło 55 $\mu\text{g/mL}$ oraz 5,4 $\mu\text{g/mL}$ i 1,3 $\mu\text{g/mL}$ po upływie odpowiednio 12 i 24 godzin od zakończenia infuzji.

W badaniach oceniających wielokrotne podawanie nie obserwowano akumulacji 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 mózgowie 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 amikacyny (60-82%) jest wydalana w postaci niezmienionej w moczu, w ciągu pierwszych 6 godzin. Tylko bardzo małe ilości wydalane są z żółcią. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek, 91% i 95% dawki amikacyny (po podaniu domięśniowym) jest wydalane z moczem w ciągu odpowiednio 8 i 24 godzin.

Amikacynę można usunąć poprzez hemodializę oraz w wolniejszym tempie poprzez dializę otrzewnową. W zależności od rodzaju dializy, 50% (zakres 29-81%) lub 40-80% podanej dawki może być usunięta odpowiednio w ciągu 4 lub 8 godzin.

Dzieci i młodzież

Dane uzyskane w badaniach oceniających wielokrotne podawanie amikacyny 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.

Podanie dożylnie

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

W pojedynczym badaniu z udziałem noworodków (w wieku 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 mc. i 0,5 mL/kg mc. W grupach z mniejszą masą urodzeniową, klirens/kg był mniejszy, a okres półtrwania był dłuższy. We wszystkich powyższych grupach, po 5 dniach, nie wykazano akumulacji amikacyny 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 dotyczących działania mutagennego ani 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, wykazały zwiększone wskaźniki zgonów płodów. Występuje potencjalne ryzyko uszkodzenia ucha wewnętrznego i nerek płodów, które stwierdzono w grupie antybiotyków aminoglikozydowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas solny (do ustalenia pH)

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Amikacin Kabi jest produktem leczniczym gotowym do użycia i nie można go mieszać z żadnymi innymi produktami leczniczymi (z wyjątkiem tych wymienionych w punkcie 6.6), należy go podawać oddzielnie, zgodnie z zalecaną dawką i sposobem podawania.

W żadnym wypadku nie można mieszać aminoglikozydów w roztworze do infuzji z antybiotykami beta-laktamowymi (np. penicylinami, cefalosporynami), ponieważ może to spowodować fizykochemiczną inaktywację drugiego produktu leczniczego.

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

Inaktywacja występująca podczas mieszania aminoglikozydów i antybiotyków beta-laktamowych może utrzymywać się również wtedy, gdy pobiera się próbki do oznaczenia stężeń antybiotyków w surowicy i może 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 beta-laktamazę.

6.3 Okres ważności

3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu/rozcieńczeniu:

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego przez 24 godziny, w temperaturze 25°C i od 2°C do 8°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem ponosi użytkownik i zwykle czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że otwarcie/rozcieńczenie przeprowadzono w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Roztwór do infuzji znajduje się w butelce KabiPac z LDPE, zamkniętej wieczkiem z PP lub PE/PP z gumowymi dyskami umożliwiającymi wprowadzenie igły, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 10 x 50 mL, 10 x 100 mL i 10 x 200 mL roztworu do infuzji.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

Należy używać wyłącznie klarownego roztworu, wolnego od cząstek stałych.

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

Niewykorzystany roztwór należy usunąć.

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

Amikacin Kabi wykazuje zgodność z następującymi roztworami do infuzji:

- roztworem Ringera;
- roztworem Ringera z mleczanami;
- roztworem chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do wstrzykiwań;
- roztworem glukozy 5 mg/mL (5%) do wstrzykiwań;
- roztworem glukozy 10 mg/mL (10%) do wstrzykiwań.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania

W celu otrzymania amikacyny o stężeniu 2,5 mg/mL, odpowiednią dla wybranej dawki ilość (w mL) produktu leczniczego Amikacin Kabi, 5 mg/mL, należy mieszać z identyczną ilością jednego z wyżej wymienionych roztworów do infuzji.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 134
02-305 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25995

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.08.2020 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.04.2024 r.

ZATWIERDZONE
zgodnie z decyzją nr
DE/H/5638/001/IB/006
z dnia 10.04.2024 r.

Dominika Gurba
Starszy Kierownik Działu Rejestracji