

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Biodacyna, 125 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Biodacyna, 250 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Biodacyna, 125 mg/ml, każdy ml roztworu zawiera 125 mg amikacyny (*Amikacinum*) w postaci amikacyny disiarczynu.

Biodacyna, 250 mg/ml, każdy ml roztworu zawiera 250 mg amikacyny (*Amikacinum*) w postaci amikacyny disiarczynu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sodu pirosiarczynu i sól.

Biodacyna, 125 mg/ml, każdy ml roztworu zawiera 3,73 mg (0,16 mmol) sodu.

Biodacyna, 250 mg/ml, każdy ml roztworu zawiera 7,49 mg (0,32 mmol) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji

Bezbarwny lub jasnożółty wodny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Biodacyna jest przeznaczona do krótkotrwałego leczenia ciężkich zakażeń wywołanych przez bakterie wrażliwe na amikacynę (w tym bakterie odporne na inne antybiotyki aminoglikozydowe):

- zakażenia dróg oddechowych,
- zakażenia kości i stawów,
- zakażenia skóry i tkanek miękkich,
- zakażenia wewnątrz jamy brzusznej, w tym zapalenie otrzewnej,
- zakażenia ran po oparzeniach i ran pooperacyjnych (również w chirurgii naczyniowej),
- ciężkie, powikłane i nawracające zakażenia dróg moczowych (w niepowikłanych zakażeniach amikacynę stosuje się tylko wtedy, gdy wywołujące je bakterie są odporne na inne antybiotyki),
- posocznice, najczęściej w skojarzeniu z antybiotykiem β -laktamowym,
- zakażenia ośrodkowego układu nerwowego.

Należy uwzględnić oficjalne wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

W leczeniu większości zakażeń zalecane jest podanie domięśniowe, jednak w zakażeniach zagrażających życiu oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe podanie domięśniowe, można produkt podać dożylnie, albo w krótkim wstrzyknięciu trwającym 2 do 3 minut (*bolus*) albo w infuzji (0,25% przez 30 minut).

Dawkowanie

Po podaniu zalecanej dawki, w niepowikłanych zakażeniach wywołanych przez wrażliwe drobnoustroje, reakcja organizmu na leczenie powinna nastąpić w ciągu 24 do 48 godzin.

Jeśli reakcja na leczenie nie wystąpi w ciągu trzech do pięciu dni, należy rozważyć zastosowanie leczenia alternatywnego.

Przed wyliczeniem właściwej dawki należy określić masę ciała pacjenta.

Należy kontrolować czynność nerek poprzez badanie stężenia kreatyniny w surowicy lub obliczenie klirensu endogennej kreatyniny. Wartość stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) jest w tym przypadku mniej wiarygodna. Ponowną ocenę czynności nerek należy wykonywać okresowo podczas trwania leczenia.

Jeśli jest to możliwe, należy oznaczać stężenie amikacyny w surowicy, aby uzyskać jej odpowiedni, nie nadzbyt wysoki, poziom. Zaleca się, aby w trakcie leczenia oznaczać co pewien czas w surowicy zarówno stężenie maksymalne, jak i minimalne występujące tuż przed podaniem kolejnej dawki. Należy unikać wystąpienia stężenia maksymalnego (30-90 minut po wstrzyknięciu) powyżej 35 µg/ml i minimalnego stężenia (tuż przed podaniem kolejnej dawki) powyżej 10 µg/ml. Należy odpowiednio dostosować dawkowanie. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek produkt można podawać raz na dobę; maksymalne stężenie w surowicy w tym przypadku może przekroczyć 35 µg/ml.

Leczenie trwa zwykle 7 do 10 dni. Całkowita dopuszczalna dawka dobową amikacyny dla wszystkich dróg podania wynosi 15 do 20 mg/kg mc./dobę i nie należy jej przekraczać. W ciężkich i powikłanych zakażeniach, gdy czas leczenia jest dłuższy niż 10 dni, należy ponownie ocenić zastosowanie disiaczanu amikacyny podawanego we wstrzyknięciach; jeśli zapadnie decyzja o kontynuacji leczenia, należy kontrolować czynność nerek, słuch i czynność narządu równowagi oraz stężenie amikacyny w surowicy.

Jeśli w ciągu 3 do 5 dni nie nastąpi wyraźna odpowiedź kliniczna, leczenie należy przerwać i ponownie określić wrażliwość drobnoustrojów powodujących zakażenie. Brak reakcji na leczenie może być związane z opornością drobnoustroju lub z występowaniem ognisk zakażenia wymagających chirurgicznego drenażu.

Wcześnieiki

Dawka zalecana dla wcześniaków wynosi 7,5 mg/kg mc. co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Noworodki

Zalecana nasycająca dawka początkowa wynosi 10 mg/kg mc., następnie 7,5 mg/kg mc. co 12 godzin (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Niemowlęta od 4 tygodnia życia i dzieci do 12 lat

Zalecana dawka domięśniowa lub dożylna (powolna infuzja) u dzieci z prawidłową czynnością nerek wynosi 15 do 20 mg/kg mc./dobę, podawana raz na dobę lub po 7,5 mg/kg mc. co 12 godzin. Podczas leczenia zapalenia wsierdza i u pacjentów z neutropenią przebiegającą z gorączką produkt należy podawać dwa razy na dobę, ze względu na brak dostępnych danych potwierdzających skuteczność podawania produktu raz na dobę.

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat

Zalecana dawka domięśniowa lub dożylna dla dorosłych i młodzieży z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min) wynosi 15 mg/kg mc./dobę i można ją podawać w jednorazowej dawce dobowej lub w dwóch równych dawkach podzielonych, wynoszących 7,5 mg/kg mc., podawanych co 12 godzin. Nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej wynoszącej 1,5 g. Podczas leczenia zapalenia wsierdza i u pacjentów z neutropenią przebiegającą z gorączką produkt należy podawać dwa razy na dobę, ze względu na brak wystarczających danych potwierdzających skuteczność podawania produktu raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Amikacyna jest wydalana przez nerki. Jeśli jest to możliwe, należy określić czynność nerek i dostosować dawkowanie, jak to opisano w punkcie dotyczącym dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zakażenia zagrażające życiu i (lub) zakażenia wywołane przez *Pseudomonas*

Dawkę u dorosłych można zwiększyć do 500 mg co osiem godzin, ale nie powinna przekraczać 1,5 g/dobę i nie powinna być podawana dłużej niż 10 dni. Nie należy przekraczać maksymalnej całkowitej dawki dla dorosłych, wynoszącej 15 g.

Zakażenia dróg moczowych (inne niż zakażenia wywołane przez *Pseudomonas*)

Podaje się 7,5 mg/kg mc./dobę w dwóch równych dawkach podzielonych (odpowiadających 250 mg dwa razy na dobę u dorosłych). Ponieważ aktywność amikacyny zwiększa się wraz z pH, można jednocześnie podawać środki alkalizujące.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, gdy klirens kreatyniny jest mniejszy niż 50 ml/min, nie jest wskazane podanie zalecanej całkowitej dawki dobowej amikacyny w pojedynczej dawce, ponieważ pacjent będzie długotrwale narażony na wysokie stężenie minimalne. Należy zapoznać się z zamieszczonymi poniżej informacjami o dostosowywaniu dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, otrzymujących zwykle amikacynę dwa lub trzy razy na dobę, należy, jeśli to możliwe, monitorować stężenie amikacyny w surowicy za pomocą odpowiednich metod oznaczania. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek można dostosować dawkę albo podając zwykłą dawkę rzadziej, albo podając zmniejszoną dawkę i nie zmieniając przerw między dawkami.

Obie metody są oparte na wartościach klirensu kreatyniny lub stężenia kreatyniny w surowicy, gdyż te wartości korelują z okresami półtrwania aminoglikozydów u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Stosując te schematy dawkowania należy uważnie obserwować stan kliniczny pacjenta i kontrolować parametry laboratoryjne, a w razie konieczności zmodyfikować schemat dawkowania, uwzględniając przeprowadzaną dializę.

Zwykle dawki podawane rzadziej

Jeśli klirens kreatyniny nie jest znany, a stan pacjenta jest stabilny, przerwy (w godzinach) pomiędzy zwykłymi pojedynczymi dawkami (czyli odpowiadające podawaniu pacjentowi z prawidłową czynnością nerek dawki 7,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę) można wyliczyć przez pomnożenie stężenia kreatyniny w surowicy pacjenta (w mg/100 ml) przez dziewięć; tzn. jeśli stężenie kreatyniny w surowicy wynosi 2 mg/100 ml, zalecaną dawkę pojedynczą (7,5 mg/kg mc.) należy podawać co 18 godzin.

Stężenie kreatyniny w surowicy [mg/100 ml]		Przerwa pomiędzy dawkami amikacyny 7,5 mg/kg mc. <i>i.m.</i> [godziny]
1,5	× 9	13,5
2,0		18
2,5		22,5
3,0		27
3,5		31,5
4,0		36
4,5		40,5
5,0		45
5,5		49,5
6,0		54

Zmniejszone dawki podawane ze zwykłymi przerwami

Jeśli czynność nerek jest zaburzona i jest wskazane podawanie siarczanu amikacyny we wstrzyknięciach, ze zwykłymi przerwami, dawkę należy zmniejszyć. U tych pacjentów należy oznaczyć stężenie amikacyny w surowicy, aby zapewnić precyzyjne podanie i uniknąć nadmiernego stężenia amikacyny w surowicy. Jeśli oznaczanie amikacyny w surowicy nie jest możliwe, a stan pacjenta jest stabilny, wówczas najłatwiej dostępnymi parametrami określenia stopnia zaburzenia czynności nerek do wykorzystania jako wskaźniki w określeniu dawkowania, są wartości stężenia kreatyniny w surowicy i klirensu kreatyniny.

Leczenie należy rozpocząć podając zwykłą dawkę 7,5 mg/kg mc., jako dawkę nasycającą. Jest ona taka sama jak dawka zwykle zalecana dla pacjenta z prawidłową czynnością nerek, tak jak to opisano powyżej.

Aby określić wielkość dawki podtrzymującej podawanej co 12 godzin, dawkę nasycającą należy zmniejszyć proporcjonalnie do zmniejszenia klirensu kreatyniny pacjenta:

dawka podtrzymująca podawana co 12 godzin =

$$= \frac{\text{obserwowany klirens kreatyniny pacjenta [ml/min]} \times \text{wyliczona dawka nasycająca [mg]}}{\text{prawidłowy klirens kreatyniny [ml/min]}}$$

Alternatywnym orientacyjnym sposobem określania zmniejszonych dawek podawanych co 12 godzin (dla pacjentów, u których znane są wartości stężenia stacjonarnego kreatyniny w surowicy) jest podzielenie zwykłej dawki przez stężenie kreatyniny w surowicy pacjenta.

Powyższe schematy dawkowania nie są sztywnymi zalecaniami, lecz stanowią wskazówki, jak dawkować produkt, gdy oznaczenie stężeń amikacyny w surowicy nie jest możliwe.

W związku z możliwością znacznej zmiany czynności nerek w trakcie terapii, należy często oznaczać stężenie kreatyniny w surowicy i w razie konieczności modyfikować schemat dawkowania.

Sposób podawania

Amikacyny siarczan można podawać domięśniowo lub dożylnie.

Zalecenia dotyczące podawania dożylnego

Dorosłym produkt należy podawać po odpowiednim rozcieńczeniu, w powolnej infuzji trwającej od 30 do 60 minut.

U dzieci objętość użytego rozpuszczalnika zależy od dawki amikacyny tolerowanej przez pacjenta.

Roztwór zwykle podaje się w ciągu 30 do 60 minut. Niemowlęta powinny otrzymywać infuzję przez 1 do 2 godzin.

Amikacyny nie należy mieszać z innymi lekami, lecz podawać oddzielnie, zgodnie z zalecaną dawką i drogą podania.

Sposób przygotowania roztworów do infuzji, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Miastenia.
- Nadwrażliwość lub ciężkie reakcje toksyczności występujące w przeszłości po podaniu jakiegokolwiek aminoglikozydu mogą być przeciwwskazaniem do stosowania wszelkich aminoglikozydów, gdyż może wystąpić nadwrażliwość krzyżowa na leki tej grupy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwierdzoną wcześniej niewydolnością nerek lub uszkodzeniem słuchu lub narządu przedsionkowego. Jeśli pacjent otrzymuje aminoglikozydy pozajelitowo, należy uważnie obserwować jego stan kliniczny, ze względu na możliwe działanie ototoksyczne i nefrotoksyczne tych produktów. Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania amikacyny przez okres dłuższy niż 14 dni. Należy przestrzegać środków ostrożności związanych z dawkowaniem i zapewnić odpowiedni poziom nawodnienia.

U pacjentów z niewydolnością nerek lub zmniejszonym przesączaniem kłębuszkowym należy ocenić czynność nerek zwykłymi metodami przed rozpoczęciem leczenia, a następnie okresowo w trakcie terapii. Należy zmniejszyć dawki dobowe i (lub) wydłużyć przerwy między dawkami, w zależności od stężenia kreatyniny w surowicy, aby uniknąć nadmiernej kumulacji leku we krwi i ograniczyć do minimum ryzyko ototoksyczności. Regularne kontrolowanie stężenia leku w surowicy i czynności nerek jest szczególnie istotne u pacjentów w podeszłym wieku, u których zaburzenia czynności nerek mogą występować bez ewidentnych zmian wyników rutynowych badań przesiewowych, tj. oznaczeń stężenia mocznika we krwi i kreatyniny w surowicy.

Jeżeli leczenie ma trwać siedem dni lub dłużej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub 10 dni u innych pacjentów, należy przed leczeniem wykonać audiogram i powtarzać to badanie w trakcie terapii. 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.

Neurotoksyczność i ototoksyczność

U pacjentów leczonych aminoglikozydami może wystąpić neurotoksyczność, objawiająca się jako przedsionkowa i (lub) obustronna słuchowa ototoksyczność. Ryzyko wystąpienia ototoksyczności indukowanej aminoglikozydami jest wyższe u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u tych, którzy otrzymują wysokie dawki leku lub są leczeni przez dłuższy czas (ponad 5-7 dni). Zazwyczaj najpierw pojawia się utrata słyszenia dźwięków o wysokiej częstotliwości i można ją wykryć wyłącznie w badaniach audiometrycznych. Mogą się pojawić zawroty głowy, które mogą stanowić objaw uszkodzenia narządu przedsionkowego. Do innych możliwych objawów neurotoksyczności należą: drętwienie, mrowienie skóry, drżenia mięśniowe i drgawki. Ryzyko ototoksyczności wywołanej przez aminoglikozydy zwiększa się wraz ze stopniem narażenia na długotrwałe utrzymujące się wysokie zarówno maksymalne jak i minimalne stężenie w surowicy. U pacjentów, u których rozwijają się uszkodzenia ślimaka lub narządu przedsionkowego, mogą nie występować w trakcie terapii objawy ostrzegawcze toksycznych uszkodzeń nerwu VIII. Całkowita lub częściowa nieodwracalna, obustronna głuchota lub zawroty głowy powodujące niepełnosprawność chorego mogą się pojawić po odstawieniu produktu. Zmiany spowodowane ototoksycznością indukowaną przez aminoglikozydy są zwykle nieodwracalne.

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.

Stosowanie amikacyny należy starannie rozważyć u pacjentów z alergią na aminoglikozydy w wywiadzie lub u pacjentów z subklinicznym uszkodzeniem nerek lub nerwu VIII spowodowanym wcześniejszym podaniem leków nefrotoksycznych i (lub) ototoksycznych, takich jak streptomycyna, dihydrostreptomycyna, gentamycyna, tobramycyna, kanamycyna, bekanamycyna, neomycyna, polimyksyna B, kolistyna, cefalorydyna lub wiomycyna, ponieważ działania toksyczne mogą się sumować.

U tych pacjentów amikacynę można stosować tylko wtedy, gdy w opinii lekarza korzyści terapeutyczne przeważają ryzyko.

Toksyczny wpływ na układ nerwowo-mięśniowy

Obserwowano blokadę nerwowo-mięśniową i porażenie oddychania po wstrzykiwaniu pozajelitowym, podaniu miejscowym (np. w płynach irygacyjnych stosowanych w ortopedii, do przemywania jamy brzusznej lub w miejscowym leczeniu ropni) oraz podaniu doustnym aminoglikozydów. Należy wziąć pod uwagę możliwość porażenia oddychania podczas podawania aminoglikozydów jakąkolwiek drogą, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących środki znieczulające, leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.5) lub u pacjentów, którym przetoczono duże ilości krwi z dodatkiem cytrynianu jako środka przeciwzakrzepowego. Jeżeli dojdzie do porażenia przewodnictwa nerwowo-mięśniowego, sole wapnia mogą odwrócić porażenie oddychania, ale może być konieczne zastosowanie mechanicznego wspomaganie wentylacji. Blokadę przewodnictwa nerwowo-mięśniowego i porażenie mięśni obserwowano u zwierząt laboratoryjnych otrzymujących duże dawki amikacyny.

Amiakcyny nie należy stosować u pacjentów z miastenią. Aminoglikozydy należy stosować ostrożnie u pacjentów z chorobami mięśni, takimi jak parkinsonizm, ponieważ leki te mogą nasilać osłabienie mięśni ze względu na kuraropodobne działanie na połączenie nerwowo-mięśniowe.

Toksyczny wpływ na nerki

Aminoglikozydy mogą działać nefrotoksycznie. Toksyczny wpływ na nerki jest niezależny od stężenia w osoczu (C_{max}). Ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności jest zwiększone u pacjentów z niewydolnością nerek oraz u tych, którzy otrzymują duże dawki leku lub są leczeni przez dłuższy czas. W trakcie leczenia należy dbać o dobre nawodnienie pacjenta. Należy kontrolować czynność nerek rutynowymi metodami przed rozpoczęciem i codziennie w trakcie leczenia. Dawkę należy zmniejszyć, jeśli wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek, takie jak: występowanie w moczu wałeczków, białych lub czerwonych krwinek, albuminuria, zmniejszenie klirensu kreatyniny, zmniejszenie ciężaru właściwego moczu, zwiększenie we krwi stężenia azotu mocznikowego (BUN), zwiększenie w surowicy stężenia kreatyniny, skąpomocz. Jeśli narasta azotemia lub stopniowo zmniejsza się objętość oddawanego moczu, leczenie należy przerwać.

U pacjentów w podeszłym wieku zaburzenie czynności nerek może nie uwidaczniać się w wynikach rutynowych badań przesiewowych, takich jak oznaczenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i kreatyniny w surowicy. Bardziej przydatnym badaniem może być wówczas oznaczenie klirensu kreatyniny. Monitorowanie czynności nerek u pacjentów w podeszłym wieku w trakcie leczenia aminoglikozydami jest szczególnie istotne.

Zalecane jest dokładne kontrolowanie czynności nerek i czynności VIII nerwu czaszkowego, zwłaszcza u pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami czynności nerek lub u których podejrzewa się takie zaburzenia na początku leczenia, a także u pacjentów z początkowo prawidłową czynnością nerek, u których objawy niewydolności rozwinęły się w trakcie terapii. W miarę możliwości należy monitorować stężenie amikacyny w surowicy, aby zapewnić jego prawidłową wartość i uniknąć wystąpienia stężenia, które może być toksyczne. Należy wykonać badanie moczu z określeniem jego ciężaru właściwego, zwiększonego wydzielania białek i obecności komórek lub wałeczków. Należy okresowo wykonywać oznaczenia stężenia azotu mocznikowego we krwi, stężenia kreatyniny w surowicy lub klirensu kreatyniny. W miarę możliwości należy wykonywać seryjne audiogramy u pacjentów w wieku, który pozwala na takie badania, zwłaszcza z grupy wysokiego ryzyka. Jeśli wystąpią objawy ototoksyczności (zawroty głowy, zaburzenia równowagi, szumy uszne, huczenie w uszach lub utrata słuchu) lub nefrotoksyczności, konieczne jest odstawienie leku lub skorygowanie jego dawkowania.

Należy unikać równoczesnego i (lub) następującego po kolei podawania ogólnego, doustnego lub miejscowego innych produktów o działaniu neurotoksycznym lub nefrotoksycznym, w tym zwłaszcza bacytracyny, cisplatyny, amfoterycyny B, cefalorydyny, paromomycyny, wiomycyny, polimyksyny B, kolistyny, wankomycyny czy innych aminoglikozydów. Do innych czynników, które mogą zwiększać ryzyko toksyczności, należą zaawansowany wiek i odwodnienie pacjenta.

Inaktywacja aminoglikozydów jest istotna klinicznie wyłącznie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Inaktywacja może dalej przebiegać w próbkach płynów ustrojowych pobranych do badań, co

może prowadzić do niedokładnych odczytów stężeń aminoglikozydów. Z takimi próbkami należy postępować we właściwy sposób (natychmiast badać, zamrozić lub potraktować beta-laktamazą).

Reakcje alergiczne

Produkt zawiera sodu pirosiarczyn, który rzadko może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne i zagrażające życiu lub mniej ciężkie napady astmy u wrażliwych pacjentów. Ogólna częstość występowania nadwrażliwości na siarczyny w populacji ogólnej jest niezbyt częsta i prawdopodobnie niska. Nadwrażliwość na siarczyny obserwuje się częściej u pacjentów chorych na astmę.

Inne informacje

Aminoglikozydy szybko i prawie całkowicie wchłaniają się po podaniu miejscowym podczas zabiegów chirurgicznych, z wyjątkiem podania do pęcherza moczowego. Zgłaszano przypadki występowania nieodwracalnej głuchoty, niewydolności nerek oraz zgonu spowodowanego blokadą nerwowo-mięśniową, po przepłukiwaniu aminoglikozydami zarówno małego, jak i dużego pola operacyjnego.

Podobnie jak w przypadku innych antybiotyków, stosowanie amikacyny może doprowadzić do nadmiernego rozrostu niewrażliwych na nią drobnoustrojów. W takim wypadku należy podjąć właściwe leczenie.

Po podaniu amikacyny do ciała szklistego (we wstrzyknięciu do oka) raportowano występowanie zawału płamki, niekiedy prowadzącego do trwałej utraty wzroku.

Stosowanie u dzieci

Aminoglikozydy należy stosować ostrożnie u wcześniaków i noworodków ze względu na niedojrzałość nerek u tych pacjentów, co powoduje wydłużenie okresu półtrwania w surowicy leków z tej grupy.

Produkt leczniczy zawiera sodu pirosiarczyn (E 223)

Produkt rzadko może powodować ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

Produkt leczniczy zawiera sól

Produkt Biodacyna, 125 mg/ml, zawiera 3,73 mg (0,16 mmol) sodu w 1 ml, co odpowiada 0,19% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu (1,5 g amikacyny, tj. 12 ml roztworu) zawiera 44,76 mg (1,95 mmol) sodu, co odpowiada 2,24% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

1 mmol (23 mg) sodu znajduje się w 6 ml produktu Biodacyna, 125 mg/ml.

Produkt Biodacyna, 250 mg/ml, zawiera 7,49 mg (0,32 mmol) sodu w 1 ml, co odpowiada 0,38% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Maksymalna dobową dawkę tego produktu (1,5 g amikacyny, tj. 6 ml roztworu) zawiera 44,94 mg (1,95 mmol) sodu, co odpowiada 2,25% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

1 mmol (23 mg) sodu znajduje się w 3 ml produktu Biodacyna, 250 mg/ml.

Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Zawartość sodu pochodzącego z rozcieńczalnika powinna być brana pod uwagę w obliczeniu całkowitej zawartości sodu w przygotowanym rozcieńczeniu produktu. W celu uzyskania dokładnej informacji dotyczącej zawartości sodu w roztworze wykorzystanym do rozcieńczenia produktu, należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego stosowanego rozcieńczalnika.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na możliwość sumowania się działań, należy unikać jednoczesnego lub następującego po kolei stosowania innych produktów, które mogą działać nefro-, neuro- lub ototoksycznie, szczególnie bacytracyny, cisplatyny, amfoterycyny B, cyklosporyny, takrolimusu, cefalorydyny, paromomycyny, wiomycyny, polimyksyny B, kolistyny, wankomycyny lub innych aminoglikozydów, zarówno podawanych ogólnie jak i miejscowo. Zwiększoną nefrotoksyczność raportowano po jednoczesnym podaniu pozajelitowym antybiotyków aminoglikozydowych i cefalosporyn. Jednoczesne stosowanie cefalosporyn może fałszywie zawyżać oznaczenia kreatyniny w surowicy. Jeśli nie jest możliwe unikanie takiego połączenia, należy prowadzić staranną kontrolę.

Ryzyko ototoksyczności jest zwiększone, gdy amikacynę stosuje się razem z szybko działającymi lekami moczopędnymi, zwłaszcza jeśli lek moczopędny jest podawany dożylnie. Leki moczopędne mogą nasilać toksyczność aminoglikozydów poprzez zmianę stężeń antybiotyku w surowicy i tkankach. Do takich leków zaliczają się furosemid i kwas etakrynowy, które same są substancjami ototoksycznymi. Może dojść do nieodwracalnej utraty słuchu.

Indometacyna może powodować zwiększenie stężenia amikacyny w osoczu u noworodków.

U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek może dojść do zmniejszenia aktywności aminoglikozydów, jeżeli równocześnie podawane są leki z grupy penicylin.

In vitro dodanie aminoglikozydów do antybiotyków beta-laktamowych (penicylin lub cefalosporyn) może doprowadzić do istotnej wzajemnej inaktywacji tych substancji. Może również dojść do zmniejszenia aktywności w surowicy w przypadku równoczesnego podania aminoglikozydu lub leku z grupy penicylin podawanych *in vivo* oddzielnymi drogami. Inaktywacja aminoglikozydów jest istotna klinicznie wyłącznie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Inaktywacja może dalej przebiegać w próbkach płynów ustrojowych pobranych do badań, co może prowadzić do niedokładnych odczytów stężenia aminoglikozydów. Z takimi próbkami należy postępować we właściwy sposób (natychmiast badać, zamrozić lub dodać beta-laktamazy).

Jeśli aminoglikozydy są podawane równocześnie z bisfosfonianami, zwiększa się ryzyko hipokalcemii.

Jeśli aminoglikozydy są podawane równocześnie ze związkami platyny, zwiększa się ryzyko nefrotoksyczności.

Równocześnie podawana tiamina (witamina B₁) może ulegać rozkładowi w wyniku reakcji z reaktywnym pirosiarczynem sodu zawartym w produkcie.

Jednoczesne podawanie amikacyny z lekami zwiotczającymi mięśnie lub środkami znieczulającymi (w tym eter, halotan, tubokuraryna, sukcyńlocholina, dekametonium, atrakurium, rokuronium, wekuronium lub u pacjentów, którym przetoczono duże ilości krwi z dodatkiem cytrynianu jako środka przeciwzkrzepowego) może spowodować blokadę nerwowo-mięśniową prowadzącą do depresji oddechowej. Jeżeli dojdzie do blokady nerwowo-mięśniowej, sole wapnia mogą ją odwrócić.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amikacynę można podawać kobietom w ciąży i noworodkom tylko w razie wyraźnej konieczności i pod nadzorem lekarza (patrz punkt 4.4).

Dostępne dane dotyczące stosowania aminoglikozydów w ciąży są ograniczone. Aminoglikozydy mogą powodować uszkodzenie płodu. Aminoglikozydy przenikają przez łożysko i notowano występowanie całkowitej, nieodwracalnej, obustronnej wrodzonej głuchoty u dzieci, których matki otrzymywały streptomycynę podczas ciąży. Chociaż nie notowano niepożądanego działania na płód lub noworodka, gdy kobieta w ciąży była leczona innymi aminoglikozydami, jednak występuje ryzyko uszkodzeń. Jeśli amikacynę stosuje się podczas ciąży lub jeśli pacjentka zajdzie w ciążę w trakcie przyjmowania produktu, należy ją uprzedzić o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amikacyna przenika do mleka kobiecego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy zakończyć leczenie.

Płodność

Podczas badań nad toksycznym wpływem na reprodukcję u myszy i szczurów nie stwierdzono wpływu na płodność ani toksycznego działania na płód.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre działania niepożądane mogą osłabiać u pacjenta zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane uporządkowano według klasyfikacji układów i narządów; do określenia częstości występowania zastosowano następującą klasyfikację:
bardzo często: ($\geq 1/10$), często: ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często: ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana: (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
<u>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</u>	Niezbyt często	Nadkażenia lub kolonizacja przez bakterie lekooporne lub drożdżaki ^a
<u>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</u>	Rzadko	Niedokrwistość, eozynofilia
<u>Zaburzenia układu immunologicznego</u>	Częstość nieznana	Odpowiedź anafilaktyczna (reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny i reakcja rzekomoanafilaktyczna), nadwrażliwość
<u>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</u>	Rzadko	Hipomagnezemia
<u>Zaburzenia układu nerwowego</u>	Rzadko	Drżenie ^a , parestezja ^a , ból głowy, zaburzenie równowagi ^a
	Częstość nieznana	Porażenie ^a
<u>Zaburzenia oka</u>	Rzadko	Słepota ^b , zawał siatkówki ^b
<u>Zaburzenia ucha i błędnika</u>	Rzadko	Szumy uszne ^a , niedosłuch ^a
	Częstość nieznana	Głuchota, głuchota nerwowo-czuciowa ^a
<u>Zaburzenia naczyniowe</u>	Rzadko	Niedociśnienie
<u>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</u>	Częstość nieznana	Bezdech, skurcz oskrzeli
<u>Zaburzenia żołądka i jelit</u>	Niezbyt często	Nudności, wymioty
<u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>	Niezbyt często	Wysypka
	Rzadko	Świąd, pokrzywka
<u>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</u>	Rzadko	Bóle stawów, drżenia mięśni ^a
<u>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</u>	Rzadko	Skąpomocz ^a , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi ^a , albuminuria ^a , azotemia ^a , erytrocyty w moczu ^a , leukocyty w moczu ^a
	Częstość nieznana	Ostra niewydolność nerek, toksyczna nefropatia,

		występowanie komórek w moczu ^a
<u>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</u>	Rzadko	Gorączka

^a Patrz punkt 4.4.

^b Amikacyna nie jest przeznaczona do podania do ciała szklanego. Zawał siatkówki i ślepotę odnotowano po podaniu amikacyny do ciała szklanego (wstrzyknięcie do oka).

Wszystkie aminoglikozydy mogą działać ototoksycznie i nefrotoksycznie oraz mogą blokować przewodnictwo nerwowo-mięśniowe. Działanie takie występuje częściej u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, u pacjentów leczonych innymi lekami oto- lub nefrotoksycznymi oraz u pacjentów leczonych przez dłuższy czas i (lub) większymi dawkami niż zalecane (patrz punkt 4.4).

Zmiany czynności nerek na ogół ustępują po przerwaniu podawania leku.

Działanie toksyczne na VIII nerw czaszkowy może prowadzić do utraty słuchu, utraty zdolności do utrzymania równowagi lub do obu tych powikłań. Amikacyna wpływa przede wszystkim na czynność słuchową. Uszkodzenie ślimaka obejmuje niesłyszenie wysokich tonów, pojawia się zazwyczaj przed kliniczną utratą słuchu i może być wykryte w badaniach audiometrycznych (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

Przedawkowanie pociąga za sobą ogólne ryzyko działań nefro-, oto- i neurotoksycznych (blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego). Jeśli nastąpi blokada przewodnictwa nerwowo-mięśniowego z zatrzymaniem oddychania, konieczne jest podjęcie właściwego leczenia, które obejmuje podanie jonów wapnia (np. w postaci glukonianu lub laktobionianu w 10–20% roztworze) (patrz punkt 4.4). W razie przedawkowania lub wystąpienia objawów toksyczności, w usunięciu amikacyny z krwi może pomóc dializa otrzewnowa lub hemodializa.

Stężenie amikacyny można również zmniejszyć metodą ciągłej hemofiltracji tętniczo-żylniej.

U noworodka można również rozważyć przetoczenie wymienne krwi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwbakteryjny do stosowania ogólnego, kod ATC: J01GB06

Amikacyny siarczan jest antybiotykiem aminoglikozydowym, który działa na szerokie spektrum bakterii Gram-ujemnych, w tym *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, *Proteus spp.* (szczepy indolo-

dotatnie i indolo-ujemne), *Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp.*, *Salmonella*, *Shigella*, *Mima-Herellae*, *Citrobacter freundii* oraz *Providencia spp.*

Wiele szczepów bakterii Gram-ujemnych opornych na gentamycynę i tobramycynę może wykazywać *in vitro* wrażliwość na amikacynę. Główną Gram-dodatnią bakterią wrażliwą na amikacynę jest *Staphylococcus aureus*, w tym szczepy odporne na metycylinę. Amikacyna wykazuje pewne działanie na inne bakterie Gram-dodatnie, w tym niektóre szczepy *Streptococcus pyogenes*, enterokoki i *Diplococcus pneumoniae*.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Amikacyna jest szybko wchłaniana po wstrzyknięciu domięśniowym. Maksymalne stężenie w surowicy, wynoszące w przybliżeniu 11 mg/l do 23 mg/l, osiągnęte jest godzinę po domięśniowym podaniu dawki wynoszącej odpowiednio 250 mg i 500 mg. Po 10 godzinach po wstrzyknięciu stężenie wynosi odpowiednio 0,3 mg/l i 2,1 mg/l.

Dwadzieścia procent lub mniej amikacyny wiąże się z białkami surowicy, a stężenie bakteriobójcze dla wrażliwych drobnoustrojów utrzymuje się przez 10 do 12 godzin.

Amikacyna szybko dyfunduje do płynów zewnątrzkomórkowych i jest wydalana z moczem w postaci niezmięnionej, głównie w procesie przesączania kłębuszkowego. Okres półtrwania u osób z prawidłową czynnością nerek wynosi od dwóch do trzech godzin.

Po podaniu domięśniowym dawki 250 mg, około 65% jest wydalane w ciągu sześciu godzin, a 91% w ciągu 24 godzin. Średnie stężenie w moczu wynosi 563 mg/l w ciągu pierwszych 6 godzin i 163 mg/l, w ciągu 6 do 12 godzin. Średnie stężenie w moczu po domięśniowym podaniu 500 mg wynosi średnio 832 mg/l w ciągu pierwszych sześciu godzin.

Po podaniu zdrowym osobom dorosłym pojedynczej dawki 500 mg w postaci infuzji dożylniej w ciągu 30 minut, średnie stężenie w surowicy w momencie zakończenia infuzji wynosi 38 mg/l. Powtarzane infuzje nie powodują kumulacji leku.

Po podaniu pozajelitowym amikacynę wykryto w płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie opłucnowym, płynie owodniowym i w jamie otrzewnej.

Dane z badań z zastosowaniem wielokrotnie podawanych w ciągu doby dawek pokazują, że stężenia amikacyny w płynie mózgowo-rdzeniowym u zdrowych niemowląt stanowią 10 do 20% stężeń w surowicy i mogą osiągnąć 50% w zapaleniu opon mózgowych.

Podanie domięśniowe i dożylne

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

W pojedynczym badaniu z udziałem noworodków (1-6 dni po urodzeniu) pogrupowanych według urodzeniowej masy ciała (<2000, 2000-3000 i >3000 g) amikacyna była podawana domięśniowo i (lub) dożylnie w dawce 7,5 mg/kg mc. Klirens u noworodków >3000 g wyniósł 0,84 ml/min/kg, a okres półtrwania w fazie eliminacji wyniósł około 7 godzin. W tej grupie początkowa objętość dystrybucji i objętość dystrybucji w stanie równowagi wynosiła odpowiednio 0,3 ml/kg i 0,5 mg/kg. W grupie noworodków o niższej masie urodzeniowej klirens/kg był mniejszy, a okres półtrwania dłuższy. Wielokrotne powtarzanie dawek co 12 godzin we wszystkich powyższych grupach nie powodowało kumulowania się amikacyny po 5 dniach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie ma dodatkowych istotnych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cytrynian
Sodu pirosiarczyn (E 223)
Kwas siarkowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Amikacyny nie należy mieszać w jednej strzykawce lub zestawie do infuzji z innymi produktami ze względu na możliwość wystąpienia niezgodności.

W przypadku podawania z innym antybiotykiem, leki należy wstrzykiwać w różne miejsca ciała lub podawać w oddzielnych infuzjach.

6.3 Okres ważności

3 lata
Roztwór rozcieńczony można przechowywać 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze do 25°C. Chronić od światła.
Przechowywanie rozcieńzonego roztworu – patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana ampulka, umieszczona w tekturowym pudełku razem z ulotką informacyjną dla pacjenta. Opakowanie jednostkowe zawiera 1 ampulkę.

Całkowita zawartość amikacyny w ampulce	Stężenie roztworu amikacyny	Objętość roztworu w ampulce
250 mg	125 mg/ml	2 ml
500 mg	250 mg/ml	2 ml
1 g	250 mg/ml	4 ml

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

Przed podaniem domięśniowym nie ma konieczności rozcieńczania produktu.
Jasnożółta barwa roztworu nie ma wpływu na bezpieczeństwo stosowania produktu.

Przygotowanie roztworów do infuzji dożylnych

Infuzje dożylne przygotowuje się przez rozcieńczenie zawartości ampulki w jednym z powszechnie stosowanych płynów infuzyjnych tak, by uzyskać stężenie antybiotyku w zakresie od 2,5 do 5 mg/ml, np. 500 mg amikacyny można rozcieńczyć w 100 lub 200 ml jednego z następujących roztworów: 0,9% roztwór chlorku sodu, 5% roztwór glukozy, 5% roztwór glukozy z 0,9% roztworem chlorku sodu (2:1), 5% roztwór glukozy z 0,2% roztworem chlorku sodu, płyn Ringera z mleczanami.

U noworodków, niemowląt i dzieci należy stosować infuzje o mniejszej objętości, dostosowane do masy ciała pacjenta.

Przygotowane roztwory do infuzji, niezawierające środka konserwującego, można przechować w temperaturze od 2°C do 8°C nie dłużej niż 24 godziny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelplińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

125 mg/ml
Pozwolenie nr R/0614

250 mg/ml
Pozwolenie nr R/0613

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21.02.1989 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.12.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

24.04.2023 r.