

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Amikacin Macure 250 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller amikacinsulfat motsvarande amikacin 250 mg.

Hjälpämne med känd effekt:
natriummetabisulfit (E 223)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

Injektionsvätskan är en klar, färglös till svagt gul vätska med pH 4,5.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allvarliga infektioner som utgår från lungor, urinvägar eller tarm. Intraabdominella infektioner. Endokardit. Initial behandling av infektioner hos neutropena patienter. Amikacin Macure är avsett för behandling av vuxna, barn, nyfödda samt prematura barn.

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer för lämplig användning av antibiotika.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosen ska anpassas individuellt, baserat på kroppsvikt och njurfunktion, och serumkoncentrationen måste följas upp regelbundet.

Hur amikacin ska doseras och användas är beroende av infektionstypen samt patientens status. Lokala behandlingsriktlinjer ska beaktas.

Amikacin används vanligtvis i kombination med andra lämpliga antibiotika för att täcka in hela det spektrum av bakterier som förekommer vid den aktuella infektionen.

Uppföljning av plasmakoncentrationerna av amikacin är starkt rekommenderat för samtliga patienter och framför allt för äldre, nyfödda, överviktiga patienter samt patienter med nedsatt njurfunktion eller cystisk fibros.

Njurfunktionsstatus bör utvärderas genom att mäta serumkreatininkoncentrationen eller genom att beräkna det endogena kreatininelimineringssvaret. BUN (blood urea nitrogen) test är mycket mindre tillförlitligt för detta syfte. Utvärderingar av njurfunktionen bör göras regelbundet under behandlingen.

Amikacin Macure kan ges intramuskulärt eller intravenöst i samma dosering. Vid intravenös administrering tillsätts dosen till lämplig infusionslösning (se avsnitt 6.6) och administreras som infusion under 30-60 minuter.

Amikacin Macure ska inte blandas med andra läkemedel, utan ska administreras separat enligt rekommenderad dos och administreringssätt.

Särskild rekommendation för intravenös administrering hos barn:

Hos pediatrika patienter anpassas mängden spädningsvätska efter hur mycket amikacin som kan

tolereras av patienten. Lösningen bör vanligtvis infunderas under 30 till 60 minuter. För spädbarn bör infusionen vara i 1 till 2 timmar.

Vuxna och barn över 12 år:

Rekommenderad intramuskulär eller intravenös dos för vuxna och ungdomar med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min) är 15 mg/kg/dag som kan ges som en daglig dos eller uppdelad på två lika stora doser, dvs 7,5 mg/kg var 12:e timme. Den totala dygnsdosen bör inte överskrida 1,5 g. Vid endokardit och till febrila neutropena patienter bör doseringen ges två gånger per dygn, då det inte finns tillräckliga data som stöd för dosering en gång dagligen.

Barn 4 veckor till 12 år:

Den rekommenderade intramuskulära eller intravenösa (långsam intravenös infusion) dosen till barn med normal njurfunktion är 15-20 mg/kg/dag, som kan ges som 15-20 mg/kg en gång per dag eller som 7,5 mg/kg var 12:e timme. Vid endokardit och till febrila neutropena patienter bör doseringen ges två gånger per dygn, då det inte finns tillräckliga data som stöd för dosering en gång dagligen.

Nyfödda:

10 mg/kg som en initial bolusdos, åtföljt av 7,5 mg/kg var 12:e timme (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Prematura barn:

Den rekommenderade dosen för prematura barn är 7,5 mg/kg var 12:e timme (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Den normala behandlingstiden är 7-10 dagar. Den totala dagliga dosen bör inte överskrida 15-20 mg/kg/dag oavsett administreringssätt. Vid svåra och komplicerade infektioner där man överväger behandling i mer än 10 dagar ska användningen av Amikacin Macure omvärderas, och om behandlingen fortsätter ska njur-, hörsel- och vestibulärfunktion övervakas, liksom amikacinnivåerna i blodet.

Om klinisk respons inte uppträder inom 3-5 dagar bör behandlingen stoppas och antibiotikakänsligheten hos den orsakande organismen kontrolleras igen. Uteblivet svar kan bero på resistens hos organismen eller närvaro av septisk härd, vilket kräver kirurgiskt dränage.

Säkerheten av behandling längre än 14 dagar är inte fastställd.

Vid endokardit och till febrila neutropena patienter bör doseringen ges två gånger per dygn, då det inte finns tillräckliga data som stöd för dosering en gång dagligen.

Endokardit:

Vid endokardit orsakad av *Enterococcus faecalis* eller alfastreptokocker bör Amikacin Macure kombineras med andra antibiotika i enlighet med lokala riktlinjer och specifika/regionala resistensmönster.

Vid endokardit orsakad av stafylokokker bör Amikacin Macure kombineras med ett isoxazolympenicillin.

Neutropena patienter:

Vid behandling av neutropena patienter bör Amikacin Macure kombineras med piperacillin och tazobaktam eller med andra motsvarande antibiotika i enlighet med lokala riktlinjer.

Amikacin används vanligtvis i kombination med andra lämpliga antibiotika för att täcka in hela det spektrum av bakterier som förekommer vid den aktuella infektionen.

Hur amikacin ska doseras och användas är beroende av infektionstypen samt patientens status. Lokala behandlingsriktlinjer ska beaktas.

Vid systeminfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* kan Amikacin Macure kombineras med

ett betalaktamantibiotikum verksamt mot *Pseudomonas aeruginosa*.

Nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen ska bedömas vid behandlingsstart och därefter ska nya utvärderingar göras regelbundet under behandlingens gång.

Det är speciellt viktigt vid nedsatt njurfunktion att serumkoncentrationerna av amikacin följs upp regelbundet.

Eftersom amikacin huvudsakligen elimineras via njurarna genom glomerulär filtration är eliminationshastigheten beroende av patientens njurfunktion och den rekommenderade dagsdosen skall därför anpassas till njurfunktionen. Om njurfunktionen är nedsatt och dosen inte minskas och/eller doseringsintervallen inte förlängs kan onormalt höga och möjligen toxiska koncentrationer uppnås i blod och vävnader på grund av ackumulation. Graden av nedsatt njurfunktion bör kontrolleras genom bestämning av serumkreatinin eller kreatininclearance.

Eftersom effekten av aminoglykosider är korrelerad till C_{max} (se avsnitt 5.1) ges alla patienter initialt en normaldos (15 mg/kg kroppsvikt). Hos patienter med mild till måttlig njurfunktionsnedsättning baseras doseringsintervallet på dalvärdet, se *Behandlingskontroll*. Det saknas data för rekommendationer för upprepad dosering till patienter med grav njurfunktionsnedsättning, dvs. där adekvat dalvärde inte uppnås inom 48 timmar.

Hemodialys:

Dokumentationen för dosering till patienter som genomgår hemodialys är bristfällig. Vanligen använd dosering är 5 mg/kg kroppsvikt som ges efter varje dialystillfälle.

Peritonealdialys:

Till patienter som genomgår peritonealdialys två gånger i veckan ges 5 mg/kg kroppsvikt efter varje dialystillfälle. Till patienter som genomgår peritonealdialys varannan dag ges 5 mg/kg efter första dialystillfallet och 2,5 mg/kg efter följande dialystillfällen.

Behandlingskontroll:

Koncentrationen av amikacin i serum bör kontrolleras för att säkerställa terapeutiska, men inte för höga, nivåer. Det rekommenderas att serumprover tas under andra behandlingsdagen och därefter regelbundet, 2-3 gånger i veckan, under behandlingen. Dalvärden (strax före nästa doseringstillfälle) bör inte överstiga 10 µg/ml. En progressiv ökning av dalvärdet indikerar en pågående ackumulering, varvid dosintervallet ska förlängas.

Amikacin är, liksom andra aminoglykosider, potentiellt nefrotoxiskt och ototoxiskt. Njurfunktion, hörsel och balans ska om möjligt kontrolleras regelbundet under amikacinbehandling. Det är ytterst viktigt att följa dosrekommendationerna och att hålla patienten väl hydrerad.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot amikacin eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare överkänslighetsreaktioner eller allvarliga toxiska reaktioner med någon aminoglykosid kan innebära att användning av övriga aminoglykosider är kontraindicerat eftersom det är känt att korskänslighet mot andra preparat inom gruppen kan förekomma.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör tillämpas hos patienter med befintlig njurinsufficiens, hörselskada eller vestibulär skada. Patienter som behandlas med parenterala aminoglykosider bör stå under noggrann klinisk observation på grund av potentiell ototoxicitet och nefrotoxicitet i samband med behandling. Säkerheten av behandling längre än 14 dagar har inte fastställts.

Neuro-/Ototoxicitet

Neurotoxicitet som visar sig som vestibulär och/eller bilateral hörselototoxicitet kan uppträda hos

patienter som behandlas med aminoglykosider. **Risken för aminoglykosidframkallad ototoxicitet är större hos patienter med njurfunktionsnedsättning eller vid längre behandlingstid än 5-7 dagar, även hos friska patienter.** Ofta uppträder dövhet vid höga frekvenser först, vilket endast kan upptäckas genom audiometriskt test. Yrsel kan inträffa och kan vara bevis på vestibulär skada. Andra tecken på neurotoxicitet kan inkludera domningar, stickningar i huden, muskelryckningar och krampanfall. Patienter som utvecklar kokleär skada eller vestibulär skada behöver inte ha symtom under behandlingen som uppmärksammar dem på utvecklingen av toxiska effekter på åttonde kranialnerven. Total eller delvis irreversibel bilateral dövhet eller funktionshämmande yrsel kan inträffa efter utsättning av läkemedlet. Aminoglykosidframkallad ototoxicitet är vanligtvis irreversibel.

Det finns en ökad risk för ototoxicitet hos patienter med mitokondriella DNA-mutationer (särskilt A till G-substitution av nukleotid 1555 i 12S rRNA-genen), även om serumnivåerna av aminoglykosid ligger inom det rekommenderade intervallet under behandlingen. Alternativa behandlingsmöjligheter bör övervägas för dessa patienter.

Hos patienter med en familjeanamnes av relevanta mutationer eller aminoglykosidinducerad dövhet bör alternativa behandlingar eller genetisk testning övervägas före administrering.

Neuromuskulär toxicitet

Neuromuskulär blockad och andningsförlamning har rapporterats efter parenteral injektion, lokal installation (som vid ortopedisk spolning och buksköljning eller vid lokal behandling av empyem) och efter oral användning av aminoglykosider. Risken för andningsförlamning bör beaktas för aminoglykosider oavsett administreringssätt, speciellt hos patienter som får anestetika eller neuromuskulärt blockerande medel (se avsnitt 4.5). Om neuromuskulär blockad inträffar kan kalciumsalter eventuellt häva andningsförlamningen men mekanisk andningshjälp kan bli nödvändig.

Neuromuskulär blockad och muskulär paralys har rapporterats hos försöksdjur efter höga doser av amikacin.

Aminoglykosider ska användas med försiktighet hos patienter med muskelsjukdomar som myastenia gravis och parkinsonism då dessa läkemedel kan förvärra muskelsvaghet på grund av deras potentiella kurare-liknande effekt på den neuromuskulära förbindelsen.

Njurtoxicitet

Aminoglykosider är potentiellt nefrotoxiska. Njurtoxicitet är oberoende av den maximala koncentrationen i plasma (C_{max}). **Risken för nefrotoxicitet är större hos patienter med njurfunktionsnedsättning och hos dem som får höga doser, eller vid längre behandlingstider.**

Patienter bör vara välhydrerade under behandlingen och njurfunktionen bör utvärderas genom gängse metoder innan behandlingen startas, och dagligen under behandlingen. En reduktion av dosen är nödvändig om tecken på njurfunktionsnedsättning uppträder, som förekomst av cylindrar eller vita eller röda blodkroppar i urinen, albuminuri, minskad kreatininclearance, minskad urinspecifik densitet, ökad BUN (blood urea nitrogen), serumkreatinin eller oliguri. Om azotemi ökar eller om en progressiv minskning av urinproduktionen uppträder bör behandlingen stoppas.

Äldre patienter kan ha nedsatt njurfunktion som i vissa fall inte syns i de rutinmässiga screeningtesterna såsom BUN (blood urea nitrogen) eller serumkreatinin. En bestämning av kreatininclearance kan vara mer användbar. Övervakning av njurfunktionen hos äldre patienter under behandling med aminoglykosider är särskilt viktig.

Njurfunktion och funktionen i åttonde kranialnerven bör övervakas noga, speciellt hos patienter med känd eller misstänkt njurfunktionsnedsättning vid början av behandlingen och också hos dem vars njurfunktion initialt är normal men som utvecklar tecken på njurfunktionsnedsättning under behandlingen. Serumkoncentrationer av amikacin bör övervakas (när möjligt) för att försäkra sig om adekvata nivåer och för att undvika potentiella toxiska nivåer. Urinen bör undersökas avseende minskad specifik densitet, ökad utsöndring av proteiner och närvaro av celler eller cylindrar. BUN (blood urea nitrogen), serumkreatinin eller kreatininclearance bör mätas med jämna mellanrum.

Upprepade audiogram bör utföras (om möjligt), särskilt hos högriskpatienter. Tecken på ototoxicitet (yrsel, tinnitus, ringande öron och hörselbortfall) eller nefrotoxicitet innebär att läkemedlet måste sättas ut eller dosjusteras.

Samtidig och/eller efterföljande systemisk eller lokal användning av andra neurotoxiska eller nefrotoxiska läkemedel bör undvikas. Andra faktorer som kan öka risken för toxicitet är hög ålder och uttorkning.

Inaktivering av aminoglykosider är kliniskt signifikant endast hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Inaktivering kan fortsätta i prover av kroppsvätskor som samlats in för analys, vilket resulterar i felaktiga aminoglykosidavläsningar. Sådana prover bör hanteras korrekt (analyseras omgående, frysas eller behandlas med beta-laktamas).

Diarré/pseudomembranös kolit orsakad av *Clostridium difficile* förekommer. Patienter med diarré ska därför följas noggrant.

Allergiska reaktioner

Amikacin Macure innehåller natriummetabisulfit, vilket kan orsaka allergiliknande reaktioner inklusive anafylaktiska symtom och livshotande eller mindre allvarliga astmatiska episoder hos vissa känsliga personer. Sulfit Sensibilitet är ovanlig hos den allmänna befolkningen och den totala prevalensen är troligtvis låg. Sulfit Sensibilitet är mer frekvent hos astmatiker än hos icke-astmatiker.

Övrigt

Aminoglykosider absorberas snabbt och nästan totalt när de appliceras lokalt i samband med kirurgiska procedurer, förutom till urinblåsan. Irreversibel dövhet, njursvikt och död på grund av neuromuskulär blockad har rapporterats efter spolning av både små och stora kirurgiska områden med ett aminoglykosidpreparat.

Precis som för andra antibiotika kan användning av amikacin resultera i en överväxt av icke-känsliga organismer. Om detta uppträder bör lämplig behandling sättas in.

Aminoglykosider bör användas med försiktighet hos prematura och nyfödda spädbarn på grund av njurarnas omognad hos dessa patienter vilket resulterar i en förlängning av halveringstiden för dessa läkemedel.

Makulär infarkt som ibland leder till permanent synförlust har rapporterats efter intravitreal administrering (ögoninjektion) av amikacin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig eller upprepad användning av andra neurotoxiska, ototoxiska eller nefrotoxiska medel, särskilt bacitracin, cisplatin, amfotericin B, cyklosporin, takrolimus, cefaloridin, paromomycin, viomycin, polymyxin B, colistin, vancomycin eller andra aminoglykosider, bör undvikas oavsett systemisk eller lokal administrering på grund av risken för additiv effekt. Ökad nefrotoxicitet har rapporterats efter samtidig parenteral administrering av aminoglykosidantibiotika och cefalosporiner. Samtidig behandling med cefalosporin kan ge falskt förhöjda serumkreatininbestämningar.

Samtidig användning av amikacinsulfatinjektioner med kraftiga diuretika (etakrynsyra eller furosemid) bör undvikas då diuretika i sig själva kan orsaka ototoxicitet. Om diuretika administreras intravenöst kan de dessutom förstärka aminoglykosidtoxiciteten genom att förändra antibiotikakoncentrationerna i serum och vävnad.

En minskning i serumaktivitet kan också uppstå när en aminoglykosid eller läkemedel av penicillintyp ges *in vivo* genom olika administreringsvägar.

Risken för hypokalcemi ökar när aminoglykosider administreras med bisfosfonater.

Risken för nefrotoxicitet och möjligtvis för ototoxicitet ökar när aminoglykosider administreras med platinapreparat.

Samtidigt administrerad tiamin (vitamin B1) kan förstöras av den reaktiva natriumbisulfat- delen av amikacinsulfatformuleringen.

Indometacin kan öka plasmakoncentrationen av amikacin hos nyfödda.

Hos patienter som får anestetika, muskelrelaxerande medel, som succinylkolin, dekametonium, atrakurium, rokuronium, vekuronium, eller hos patienter som får massiva transfusioner av citratantikoagulerat blod finns det risk för att andningsförlamning uppstår.

Vissa antibiotika skulle i sällsynta fall kunna minska effekten av p-piller genom att interferera med den bakteriella hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen och därmed återabsorptionen av okonjugerat steroid. Härigenom skulle plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka. Denna ovanliga interaktion skulle kunna drabba kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Denna interaktion har inte rapporterats för amikacin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Amikacin ska endast ges till gravida kvinnor och nyfödda barn om det är absolut nödvändigt och under medicinsk övervakning (se avsnitt 4.4).

Det finns begränsat med data om användning av aminoglykosider under graviditet.

Aminoglykosider kan orsaka fosterskador. Aminoglykosider passerar moderkakan och det har förekommit rapporter om total, icke-reversibel, bilateral medfödd dövhet hos barn vars mödrar fått streptomycin under graviditeten. Trots att negativa effekter på foster eller nyfödda inte har rapporterats hos gravida kvinnor som behandlats med andra aminoglykosider, föreligger det risk för skada. Om amikacin används under graviditet, eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten informeras om eventuella risker för fostret.

Amning

Det är okänt om amikacin passerar över i modersmjölk. Ett beslut ska fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen.

Fertilitet

I reproduktionstoxikologiska studier på möss och råttor har ingen påverkan på fertilitet eller fetal toxicitet rapporterats.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. På grund av förekomsten av vissa biverkningar (se avsnitt 4.8) kan förmågan att framföra fordon och använda maskiner vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Alla aminoglykosider kan framkalla ototoxicitet, njurtoxicitet och neuromuskulär blockad. Dessa toxiciteter inträffar mer frekvent hos patienter med nedsatt njurfunktion, patienter som behandlas med andra ototoxiska eller nefrotoxiska läkemedel samt patienter som behandlas under längre perioder och/eller med högre doser än rekommenderat (se avsnitt 4.4).

Nedan visas biverkningarna indelade efter organklass samt efter frekvens enligt följande: mycket vanlig ($\geq 1/10$), vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlig ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynt ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) eller okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organklass	Frekvens	Biverkning
<i>Infektioner och infestationer</i>	mindre vanlig	superinfektioner eller kolonisation med resistent bakterier eller jästsvamp ^a
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sällsynt	anemi, eosinofili, leukopeni, trombocytopeni
<i>Immunsystemet</i>	okänd frekvens	anafylaktiskt svar (anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och anafylaktoid reaktion), överkänslighet
<i>Metabolism och nutrition</i>	Sällsynt	hypomagnesemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanlig	yrsel
	Sällsynt	tremor ^a , parestesier ^a , huvudvärk, balansrubbing ^a
	okänd frekvens	akut muskelparalys ^a
<i>Ögon</i>	Sällsynt	blindhet ^b , retinal infarkt ^b
<i>Öron och balansorgan</i>	Vanlig	vestibularispåverkan med illamående
	Sällsynt	tinnitus ^a , hörselnedsättning ^a
	okänd frekvens	dövhet ^a , neurosensorisk dövhet
<i>Blodkärl</i>	Sällsynt	hypotension
<i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i>	okänd frekvens	apné, bronkospasm
<i>Magtarmkanalen</i>	mindre vanlig	illamående, kräkningar
<i>Lever och gallvägar</i>	mindre vanlig	transaminasstegringar
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	mindre vanlig	utslag
	Sällsynt	urticaria, klåda
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Sällsynt	arthralgi, muskelsammandragningar ^a
<i>Njurar och urinvägar</i>	Vanlig	proteinuri, förhöjt ureavärde
	Sällsynt	oliguri ^a , förhöjt blodkreatinin ^a , albuminuri ^a , azotemi ^a , förekomst av röda och vita blodkroppar i urinen ^a
	okänd frekvens	akut njursvikt, toxisk nefropati, celler i urinen ^a
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Sällsynt	feber

^a Se avsnitt 4.4

^b Amikacin är inte formulerat för intravitreal användning. Blindhet och retinal infarkt har rapporterats efter intravitreal administrering (injektion i ögat) av amikacin.

Fall av hud- och slemhinnereaktioner (inklusive Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys) finns rapporterade, dock med oklart samband.

Förändringar av njurfunktionen är vanligtvis reversibla när läkemedlet satts ut.

Toxiska effekter på den åttonde kranialnerven kan resultera i hörselbortfall, balanssvårigheter eller

båda. Amikacin påverkar främst hörselfunktionen. Kokleär skada kan resultera i högfrekvent dövhet och den uppträder oftast innan kliniskt hörselbortfall kan upptäckas med audiometriskt test (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Vid fall av överdosering finns en generell risk för nefro-, oto- och neurotoxiska (neuromuskulär blockad) reaktioner. Neuromuskulär blockad med andningsstillestånd kräver lämplig behandling, inklusive applikation av joniserat kalcium (t.ex. som glukonat eller laktobionat i 10-20 % lösning) (se avsnitt 4.4). Vid fall av överdosering eller toxisk reaktion kan peritoneal dialys eller hemodialys vara till hjälp för att få bort amikacin ur blodet. Amikacin-nivåerna reduceras också genom kontinuerlig arteriovenös hemofiltration. Hos nyfödda spädbarn kan blodbyte också övervägas.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella aminoglykosider
ATC-kod: J01GB06

Amikacin är en semisyntetisk aminoglykosid, som verkar genom att stoppa bakteriens proteinsyntes. Substansen har baktericid effekt.

Antibakteriellt spektrum

Känsliga	<i>Staphylococcus aureus</i> och koagulasnegativa stafylokocker <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E coli</i> , Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus, Providencia Acinetobacter Pseudomonas Salmonella och Shigella
Resistenta	Streptokocker, pneumokocker och enterokocker Meningokocker <i>Burkholderia cepacia</i> och <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> Anaeroba bakterier inklusive Bacteroides och <i>Clostridium difficile</i> Chlamydia och Mycoplasma

Resistens förekommer (1-10 %) hos *Pseudomonas aeruginosa* och är vanlig (>10 %) hos koagulasnegativa stafylokocker.

I kombination med ett betalaktamantibiotikum uppnås ofta en synergistisk effekt mot flertalet bakterier inklusive streptokocker och enterokocker.

Korsresistens förekommer mellan aminoglykosiderna.

Resistenssituationen varierar geografiskt och information om de lokala resistensförhållandena bör inhämtas via lokalt mikrobiologiskt laboratorium.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Amikacin absorberas snabbt efter intramuskulär administrering. Doser på 250 mg och 500 mg intramuskulärt ger maximala serumkoncentrationer på ca 12 µg/ml resp. ca 21 µg/ml efter 1 timme. Efter 10 timmar är serumkoncentrationen ca 0,3 µg/ml resp. ca 2,1 µg/ml.

Vid intravenös infusion av 500 mg (7,5 mg/kg) under 30 minuter erhålles omedelbart efter infusionen en maximal serumkoncentration på i medeltal 38 µg/ml, och 30 minuter efter avslutad infusion är koncentrationen 24 µg/ml. Vid infusion av 15 mg/kg är motsvarande koncentrationer 77 µg/ml respektive 47 µg/ml.

Proteinbindningen av amikacin är låg. Beroende på använd metodik varierar värdet från 0 till 11 %. Distributionsvolymen är ungefär 24 liter hos en vuxen eller ca 28 % av kroppsvikten.

Amikacin fördelar sig snabbt till olika vävnader efter parenteral tillförsel. Amikacin passerar över i likvor i små mängder vid intakta meninger, medan blod-hjärnbarriären penetreras lättare vid meningit. Det sker ingen ackumulering vid upprepad dosering.

Amikacin metaboliseras inte och utsöndras i aktiv form nästan helt genom glomerulär filtration. Vid normal njurfunktion är halveringstiden ca 2 timmar, och 92 % av en given dos utsöndras oförändrad i urinen inom 8 timmar respektive 98 % inom 24 timmar. Vid nedsatt njurfunktion är utsöndringen avsevärt fördröjd.

Data från provningar med flera dagliga doser visar att nivåer i ryggmärgsvätskan hos normala barn är cirka 10-20 % av serumkoncentrationen och kan nå upp till 50 % vid meningit.

Intramuskulär och intravenös administrering:

Hos nyfödda och särskilt hos prematura barn är den renala eliminationen av amikacin reducerad.

I en enskild studie hos nyfödda (ålder: 1-6 dagar) grupperades barn efter födelsevikt (<2 000 g, 2 000-3 000 g och > 3 000 g). Amikacin gavs intramuskulärt och/eller intravenöst i en dos på 7,5 mg/kg. Clearance hos nyfödda > 3000 g var 0,84 ml/min/kg och terminal halveringstid var cirka 7 timmar. I denna grupp var den initiala distributionsvolymen 0,3 ml/kg och distributionsvolymen vid steady state var 0,5 ml/kg. I grupperna med lägre födelsevikt var clearance/kg lägre och halveringstiden längre. Upprepad dosering var 12:e timme i alla ovanstående grupper uppvisade ingen ackumulering efter 5 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Neuromuskulär blockad har rapporterats hos försöksdjur som fått höga doser (se avsnitt 4.4).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumcitrat (E 331)

Natriummetabisulfit (E 223)

Svavelsyra (E 513)

Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Aminoglykosider och penicilliner kan inaktivera varandra *in vitro*, med förlust av antibakteriell aktivitet.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Efter spädning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning och 50 mg/ml (5 %) glukoslösning har kemisk och fysisk stabilitet visats i 24 timmar vid 2-8 °C (kylförvaring) och vid rumstemperatur (25 °C).

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart. Om användningen inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förvaringsbetingelser efter öppnande.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart typ I-glas med butylgummipropp och aluminiumförsegling i kartong, i förpackningar om 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före intravenös infusion tillsätts 500 mg amikacin till 100-200 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn NV
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖRFÖRSÄLJNING

59035

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2020-07-30

Datum för förnyat godkännande: 2025-06-10

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-29