

PRODUKTRESUMÉ

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amikacin Tillomed 250 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 250 mg amikacin (som sulfat).

En 2 ml injektionsflaska innehåller 500 mg amikacin (som sulfat).

En 4 ml injektionsflaska innehåller 1 gram amikacin (som sulfat).

Hjälpämnen med känd effekt

En 2 ml injektionsflaska innehåller 6,6 mg natriummetabisulfit (E223) (motsvarande 4,44 mg SO₂) och 13,32 mg natrium.

En 4 ml injektionsflaska innehåller 13,2 mg natriummetabisulfit (E223) (motsvarande 8,9 mg SO₂) och 26,65 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till ljusgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Amikacin är avsett för att behandla nedanstående infektioner hos vuxna och pediatrika patienter inklusive nyfödda (se avsnitt 5.1)

- Sjukhusförvärvad pneumoni (HAP) inklusive ventilatorassocierad pneumoni (VAP)
- Komplicerade infektioner i urogenitalkanalen inklusive pyelonefrit
- Komplicerade intraabdominella infektioner
- Endokardit (endast i kombination med andra antibiotika)
- Infekterade brännskador

Behandling av patienter med bakteremi som uppkommer i samband med, eller misstänks ha samband med, någon av infektionerna som anges ovan.

Amikacin kan användas för att behandla neutropena patienter med feber som misstänks bero på en bakteriell infektion.

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

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Den rekommenderade intramuskulära eller intravenösa dosen för vuxna och ungdomar med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 mg/min) är 15 mg/kg/dag givet antingen som en daglig engångsdos eller som flera lika stora doser (t.ex. 7,5 mg/kg var 12:e timme, eller 5 mg/kg var 8:e timme).

Den totala dygnsdosen bör inte överstiga 1,5 gram. För patienter med endokardit och febril neutropeni bör dosering ske två gånger per dygn, eftersom det inte finns tillräckliga data om dosering en gång dagligen.

Barn från 4 veckor till 12 år:

Den rekommenderade intramuskulära eller intravenösa (långsam intravenös infusion) dosen för barn med normal njurfunktion är 15–20 mg/kg/dag, givet antingen som en daglig engångsdos på 15–20 mg/kg eller delat i två doser på 7,5 mg/kg var 12:e timme. För patienter med endokardit och febril neutropeni bör dosering ske två gånger per dygn, eftersom det inte finns tillräckliga data om dosering en gång dagligen.

Nyfödda:

En initial dos på 10 mg/kg, sedan 7,5 mg/kg var 12:e timme (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet” och 5.2 ”Farmakokinetiska egenskaper”).

Prematura spädbarn:

Den rekommenderade dosen för prematura spädbarn är 7,5 mg/kg var 12:e timme (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet” och 5.2 ”Farmakokinetiska egenskaper”).

Dosering till äldre patienter (≥ 65 år):

Njurfunktion måste beaktas när det gäller äldre patienter (se avsnitt 5.2 ”Farmakokinetiska egenskaper”).

Livshotande infektioner och/eller de som orsakas av Pseudomonas

Dosen för vuxna kan ökas till 500 mg var 8:e timme men får varken överstiga 1,5 gram/dag eller administreras under en längre period än 10 dagar. En maximal total dos på 1,5 gram för en vuxen får inte överskridas.

Urinvägsinfektioner (andra än pseudomonas-infektioner):

7,5 mg/kg/dag i två lika doser (motsvarande 250 mg två gånger dagligen för vuxna). Eftersom verkan av amikacin förstärks genom pH-höjning, kan ett urinalkaliserande medel ges samtidigt.

Andra administreringsvägar

Amikacin Tillomed i koncentrationer på 0,25 % (2,5 mg/ml) kan användas som en sköljvätska i abscesskaviteter, pleurarummet, peritoneum och hjärnventriklar.

Intraperitoneal användning

Efter uppvaknande från narkos efter explorering av en etablerad peritonit eller efter peritoneal fekal kontamination under operation kan Amikacin Tillomed användas som sköljvätska i koncentrationer på 0,25 % (2,5 mg/ml). Om instillation önskas hos vuxna späds en dos av 500 mg i 20 ml sterilt destillerat vatten och instilleras genom en polyetenkateter vid operationssåret. Om möjligt ska instillation utföras först när patienten har återhämtat sig från effekterna av narkos och muskelavslappande medel.

Övervakning

Njurfunktionsstatus ska utvärderas genom mätning av kreatininkoncentrationen i serum eller helst genom beräkning av kreatininclearance. Blodurea (BUN) är mycket mindre tillförlitligt för detta syfte. Bedömning av njurfunktion ska göras vid starten av behandlingen och därefter med regelbundna mellanrum under behandling.

Amikacinkoncentrationer i serum ska mätas hos alla patienter som får parenteralt amikacin och måste mätas vid adipositas, om höga doser ges, hos äldre och vid cystisk fibros. Både topp- och dalvärden för serumkoncentrationer ska mätas intermittent under behandling för att säkerställa adekvata men inte för höga serumnivåer. För patienter som får flera doser dagligen

ska toppkoncentrationer (30–90 minuter efter injektion) över 35 µg/ml och dalkoncentrationer (strax före nästa dos) över 10 µg/ml undvikas.

För patienter som får en dos en gång dagligen (eller förlängt doseringsintervall) ska koncentrationen före dosering ("dal") vara lägre än 5 µg/ml. Toppkoncentrationer (cirka 60 minuter efter administrering) kan överstiga 35 µg/ml.

Om koncentrationen före dosering ("dal") är hög, måste intervallet mellan doserna ökas. Om koncentrationen efter dosering ("topp") är hög, måste dosen minskas.

Hörsel och balans ska också övervakas under behandling, i synnerhet om en längre behandlingsperiod (> 7–10 dagar) övervägs.

Dosering vid nedsatt njurfunktion:

OBS! För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) måste den rekommenderade dosen minskas och anpassas till njurfunktionen. Detta kan uppnås genom en ökning av dosintervallet och/eller en reducering av dosen.

För alla patienter med nedsatt njurfunktion måste topp- och dalkoncentrationerna av amikacin i serum samt njurfunktionen övervakas regelbundet och dosregimen ändras vid behov (se nedan).

Dosering en gång dagligen/förlängt doseringsintervall

Patienter med nedsatt njurfunktion för vilka dosering en gång dagligen skulle betraktas som lämplig om deras njurfunktion hade varit normal kan få dosering med förlängt intervall. Initialdosen kan vara densamma som vid normal njurfunktion. Dosintervallet ska vara minst 24 timmar och förlängas i enlighet med graden av nedsatt njurfunktion och resultaten av mätningarna av serumkoncentrationerna av amikacin (se "Övervakning").

Vid gravt nedsatt njurfunktion kan även initialdosen behöva reduceras.

Dosering en gång dagligen eller dosering med förlängt intervall ska undvikas för patienter med ett kreatininclearance under 20 ml/minut.

En dosregim en gång dagligen/med förlängt intervall ska undvikas för barn som är äldre än 1 månad med ett kreatininclearance under 20 ml/minut/1,73 m².

Reducerad dos vid fasta intervall:

Om patienter med nedsatt njurfunktion ges amikacin vid fasta tidsintervall, måste dosen reduceras. Hos dessa patienter ska serumkoncentrationen av amikacin mätas för att säkerställa noggrann administrering och för att undvika alltför höga serumkoncentrationer. Om det inte går att fastställa serumkoncentrationen och patientens tillstånd är stabilt, är serumkreatinin och kreatininclearance de lättast tillgängliga indikatorerna på omfattningen av njurdysfunktion och den påföljande dosreduktionen.

Eftersom njurfunktionen kan förändras avsevärt under behandling, ska serumkreatinin kontrolleras ofta och dosregimen ändras vid behov.

Dosering flera gånger dagligen

Hos patienter med nedsatt njurfunktion för vilka *dosering flera gånger dagligen med fasta intervall* skulle betraktas som lämplig om deras njurfunktion hade varit normal, måste dosen reduceras medan dosintervallet upprätthålls. Serumkoncentrationer av amikacin ska mätas och kreatininclearance ska beräknas regelbundet (se "Övervakning").

Behandling ska initieras genom administrering av en normal dos, 7,5 mg/kg, som en laddningsdos. Denna dos är densamma som den normalt rekommenderade dosen som skulle beräknas för en patient med normal njurfunktion så som beskrivs ovan.

För att initialt fastställa storleken på underhållsdoser som administreras efter 12 timmar, ska laddningsdosen reduceras i proportion till reduktionen av patientens kreatininclearance:

Underhållsdos var 12:e timme =

$$\frac{(\text{observerad CrCl i ml/min} \times \text{beräknad laddningsdos i mg})}{\text{normal CrCl i ml/min}}$$

(CrCl = kreatininclearance)

Påföljande doser ska fastställas baserat på serumkoncentrationerna av amikacin (se "Övervakning").

Behandlingslängd

Vid rekommenderade doser bör infektioner som orsakats av känsliga patogener svara på behandling inom 24–48 timmar. Om kliniskt svar inte sker inom 3–5 dagar, ska behandlingen avbrytas och antibiotikakänsligheten hos den orsakande organismen kontrolleras igen. Vid behov ska annan behandling övervägas. Utebliven behandlingseffekt kan bero på resistens hos organismen eller närvaro av septisk härd, vilket kräver kirurgiskt dränage.

Den genomsnittliga behandlingstiden är 7–10 dagar. För alla administreringsvägar gäller att den maximala dagliga dosen inte ska överstiga 15–20 mg/kg/dag. Om långvarig behandling krävs, ska den utföras efter en utredning av behovet av att använda amikacin, bestämning av serumkoncentrationerna av amikacin och ytterligare övervakning av njurfunktion, hörsel och balans så noga som möjligt dagligen.

Administreringssätt

I.m. användning eller i.v. användning efter spädning.

Lösningen för intravenös användning bereds genom tillsats av önskad dos till 100 ml eller 200 ml steril spädningsvätska, såsom fysiologisk saltlösning eller 5 % dextros i vatten eller någon annan kompatibel lösning. Lösningen administreras till vuxna under en period på 30 till 60 minuter.

För pediatrika patienter beror mängden spädningsvätska som används på mängden amikacin som tolereras av patienten. Lösningen ska normalt infunderas under en period på 30 till 60 minuter. Spädbarn ska få en infusion under 1 till 2 timmar.

Amikacin ska inte blandas med andra läkemedel, utan ska ges separat i enlighet med den rekommenderade dosen och administreringsvägen.

För spädningen av Amikacin Tillomed se avsnitt 6.6

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller andra aminoglykosidantibiotika.
- Tidigare överkänslighetsreaktioner eller allvarliga toxiska reaktioner med någon aminoglykosid kan vara en kontraindikation för användning av övriga aminoglykosider, då korskänslighet mot preparat inom gruppen är känd.
- På grund av dess sulfitinnehåll får Amikacin Tillomed inte användas till astmatiker med överkänslighet mot sulfit.

4.4. Varningar och försiktighet

Allergiska reaktioner

Amikacin Tillomed innehåller natriummetabisulfit.

Natriummetabisulfit kan i sällsynta fall orsaka svåra överkänslighetsreaktioner hos känsliga individer, inklusive anafylaktiska symtom och livshotande bronkialspasmer (bronkospasm). Sulfitöverkänslighet är i allmänhet mindre vanlig och förekommer oftare hos astmatiker än hos icke-astmatiker.

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 administreringsätt, speciellt hos patienter som får anestetika eller neuromuskulärt blockerande medel (se avsnitt 4.5 ”Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner”).

Antidot vid neuromuskulär blockad: tillförsel av kalcium i joniserad form (för att lindra andningsförlamning) och neostigmin. Mekanisk andningshjälp kan bli nödvändig. I djurstudier sågs neuromuskulära blockader och myopares efter administrering av höga doser av amikacin.

Aminoglykosider ska användas med yttersta försiktighet till patienter med myasthenia gravis eftersom den kurare-liknande effekten på den neuromuskulära förbindelsen kan öka myasteni med potential för andningssvikt.

Aminoglykosider ska användas med försiktighet till patienter med muskelsjukdomar såsom parkinsonism, eftersom dessa läkemedel kan förvärra muskelsvaghet på grund av deras potentiella kurare-liknande effekt på den neuromuskulära förbindelsen.

Nefrotoxicitet och ototoxicitet

Amikacin är potentiellt nefrotoxiskt och ototoxiskt; därför måste patienter övervakas noga kliniskt. Särskild försiktighet ska iakttas när det gäller patienter med befintlig njurinsufficiens, eller med befintlig hörsel- eller vestibulär skada. Säkerhet för behandlingsperioder som är längre än 14 dagar har inte fastställts.

Försiktighetsåtgärder angående dosen ska följas och adekvat hydrering upprätthållas.

Neurotoxicitet som uppkommer hos patienter som behandlas med aminoglykosider manifesteras som vestibulär och/eller bilateral ototoxicitet.

Ototoxicitet:

Risken för aminoglykosidinducerad ototoxicitet är större hos patienter med nedsatt njurfunktion, och hos de som får höga doser, eller hos de vars behandling varar i mer än 5–7 dagar. Dövhet vid höga frekvenser brukar uppkomma först och kan bara upptäckas med audiometrisk testning. Vertigo eller yrsel kan uppkomma och kan vara tecken på vestibulär skada.

Andra manifestationer på neurotoxicitet inkluderar domning, stickningar i huden, muskelryckningar och muskelspasmer. Vid det första tecknet på hörsel- och/eller balansrubbnings ska behandlingen med amikacin upphöra.

Risken för ototoxicitet på grund av aminoglykosider ökar med exponeringsnivån antingen genom ständigt höga toppkoncentrationer i serum eller höga dalkoncentrationer i serum. Patienter som utvecklar hörselskada eller vestibulär skada har eventuellt inga symtom under behandling som kan förvarna dem om skador på den åttonde kranialnerven. Total eller partiell irreversibel bilateral dövhet eller funktionsnedsättande vertigo kan uppkomma efter det att läkemedlet har satts ut. Aminoglykosidinducerad ototoxicitet är vanligtvis irreversibel. Vid tecken på ototoxicitet (yrsel, vertigo, tinnitus, dånande i öronen och nedsatt hörsel) eller nefrotoxicitet måste läkemedlet sättas ut eller dosen anpassas.

Användningen av amikacin till patienter med allergi mot aminoglykosider i anamnesen eller patienter som kan ha subkliniska skador på njurarna eller den åttonde kranialnerven som inducerats av tidigare administrering av nefrotoxiska och/eller ototoxiska medel såsom streptomycin, dihydrostreptomycin, gentamicin, tobramycin, kanamycin, bekanamycin,

neomycin, polymyxin B, kolistin, cefaloridin eller viomycin ska beaktas med försiktighet, eftersom toxicitet kan vara additiv.

För dessa patienter ska amikacin användas endast om läkaren bedömer att de behandlingsmässiga fördelarna överväger de potentiella riskerna.

Nefrotoxicitet:

Aminoglykosider är potentiellt nefrotoxiska. Njurtoxicitet är oberoende av den maximala koncentrationen i plasma (C_{max}). Risken för nefrotoxicitet ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion och hos patienter som får höga doser eller förlängd läkemedelsbehandling.

Patienter bör vara väl hydrerade under behandlingen och njurfunktionen bör utvärderas genom gängse metoder innan behandlingen startas och dagligen under behandlingen. En reducering av dosen är nödvändig om tecken på njurfunktionsnedsättning uppträder, som förekomst av cylindrar, vita eller röda blodkroppar, albuminuri, minskad kreatininclearance, minskad densitet, ökad BUN, serumkreatinin eller oliguri. Om azotemi ökar, eller om en progressiv minskning av urinproduktionen uppträder bör behandlingen stoppas.

Aminoglykosider kan inaktiveras av betalaktamer. Inaktivering kan fortsätta i prover (serum, cerebrospinalvätska osv.) som tagits för laboratorietester och sedan störa analyser av aminoglykosidnivåer. Proverna ska därför behandlas på lämpligt sätt efter insamling (omedelbar bestämning, förvaring i frys eller tillsats av betalaktamas).

Samtidig och/eller efterföljande systemisk, oral eller topikal användning av andra neurotoxiska eller nefrotoxiska produkter, i synnerhet bacitracin, cisplatin, amfotericin B, cefaloridin, paromomycin, viomycin, polymyxin B, kolistin, vankomycin eller andra aminoglykosider, ska undvikas. Andra faktorer som kan öka risken för toxicitet är hög ålder och dehydrering.

Övrigt

Aminoglykosider absorberas snabbt och nästan totalt när de appliceras lokalt i samband med kirurgiska ingrepp, 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.

- Långvarig antibiotikaanvändning kan ibland leda till överväxt av resistent patogener. Patienten ska övervakas konstant vad gäller detta. Om en superinfektion skulle uppkomma under behandling måste lämpliga åtgärder vidtas.

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

Pediatrik användning

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

2 ml injektionsflaska

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per 2 ml injektionsflaska, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4 ml injektionsflaska

Detta läkemedel innehåller 26,65 mg natrium per 4 ml injektionsflaska, motsvarande 1,33 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

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, kolistimetat/kolistin, vankomycin 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 höjda serumkreatininbestämningar.

Risken för ototoxicitet ökar när amikacin används tillsammans med snabbverkande diuretika, i synnerhet när diuretikumet administreras intravenöst. Diuretika kan öka aminoglykosidtoxicitet genom att förändra antibiotikakoncentrationer i serum och vävnad. Sådana medel inkluderar furosemid och etakrynsyra som i sig självt är ett ototoxiskt medel. Irreversibel dövhet kan bli följden.

Det finns en ökad risk för nefrotoxicitet och möjlig ototoxicitet när aminoglykosider administreras med platinaföreningar.

Användningen av amikacin rekommenderas inte för patienter som får anestetika eller muskelavslappnande läkemedel (såsom flyktiga anestetika, d-tubokurarin, succinylkolin, dekametonium, atrakurium, rokuronium, vekuronium) eller för patienter som får stora transfusioner av citrat-antikoagulerat blod eftersom neuromuskulär blockad och påföljande andningsdepression kan uppkomma. Om blockad uppkommer kan kalciumsalter häva detta fenomen.

Indometacin kan öka plasmakoncentrationen av amikacin hos nyfödda.

För patienter med gravt nedsatt njurfunktion kan en reduktion av aminoglykosidaktivitet uppkomma vid samtidig användning av läkemedel av penicillintyp.

En blandning *in vitro* av aminoglykosider och betalaktamantibiotika (penicilliner eller cefalosporiner) kan resultera i signifikant ömsesidig inaktivering. En reduktion av serumaktivitet kan också uppkomma när en aminoglykosid eller ett läkemedel av penicillintyp administreras *in vivo* via olika vägar. Inaktivering av aminoglykosiden är kliniskt signifikant endast hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion. Inaktivering kan fortsätta i prover på kroppsvätskor som samlats in för analys, vilket resulterar i felaktiga aminoglykosidavläsningar. Sådana prover ska hanteras korrekt (analyseras snabbt, frysas eller behandlas med betalaktamas).

Det finns en ökad risk för hypokalcemi när aminoglykosider administreras tillsammans med bisfosfonater.

Det finns en ökad risk för nefrotoxicitet och möjligen för ototoxicitet när aminoglykosider administreras tillsammans med platinaföreningar.

Samtidigt administrerat tiamin (vitamin B1) kan förstöras av den reaktiva natriummetabisulfitkomponenten i amikacinsulfatformuleringen.

Sulfit är en mycket reaktiv förening. Därför ska blandningar med andra läkemedel (utöver de som anges i avsnitt 6.6 "Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering") undvikas.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Det finns begränsat med data om användning av aminoglykosider under graviditet. Aminoglykosider kan påverka utvecklingen av embryot/fostret i livmodern. Aminoglykosider passerar moderkakan och det har förekommit många 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 få kännedom om eventuella risker för fostret.

Amning

Det är okänt om amikacin utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste 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 på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Förekomsten av vissa biverkningar (se avsnitt 4.8) kan dock påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Alla aminoglykosider har oto-, nefro- och neurotoxisk potential.

Risken för dessa biverkningar är högre för patienter som redan har nedsatt njurfunktion, patienter som får mer än de rekommenderade doserna, vid långvarig behandling och för patienter som behandlas med andra ototoxiska eller nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”).

Frekvensen definieras med användning av följande konvention:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Inom varje frekvensgruppering presenteras biverkningar enligt minskande allvarlighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Superinfektion eller kolonisering med resistent bakterier eller jästsvampar ^a .
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Anemi, eosinofili, granulocytopeni, trombocytopeni
Immunsystemet	Ingen känd frekvens	Anafylaktiskt svar (anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock och anafylaktisk reaktion), överkänslighet
Metabolism och nutrition	Sällsynta	Hypomagnesemi

MedDRA-klassificering av organsystem	Frekvens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Sällsynta	Tremor ^a , parestesi ^a , huvudvärk, balansrubbingar
	Ingen känd frekvens	Pares ^a
Ögon	Sällsynta	Blindhet ^{**} , retinal infarkt ^a
Öron och balansorgan	Vanliga	Tinnitus ^a , hypoakusi ^a ,
	Ingen känd frekvens	Kokleaskada Dövhet ^a , sensorisk dövhet ^a
Blodkärl	Sällsynta	Hypotoni, tromboflebit
Hjärtat	Sällsynta	Takykardi och myokardit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Ingen känd frekvens	Apné, bronkospasm
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Kräkningar, illamående
Lever och gallvägar	Sällsynta	Förhöjda leverenzymmer i plasma (SGOT, SGPT, LDH, alkaliskt fosfat och bilirubin)
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag
	Sällsynta	Klåda, nässelutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Sällsynta	Artralgi, myokymi ^a
Njurar och urinvägar	Vanliga	Nefrotoxicitet, oliguri ^a
	Ingen känd frekvens	Förhöjt serumkreatinin ^a , albuminuri ^a , azotemi ^a , röda blodceller i urinen, vita blodceller i urinen, celler i urinen Akut njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Feber
	Ingen känd frekvens	Smärta vid injektionsstället ^{**}

* Förändringar i njurfunktionen är vanligtvis reversibla när behandlingen är avslutad.

** Amikacin är inte avsett för administrering i glaskroppen. När amikacin injicerats direkt i ögat sågs makulopatier, vilka ibland ledde till fullständig synförlust.

a- Se avsnitt 4.4 "Varningar och försiktighet".

Beskrivning av utvalda biverkningar

Störningar i njurar och urinvägar

Nefrotoxicitet manifesteras som ökad utsöndring av tubulusepitel, cylindruri, ökad utsöndring av β 2-mikroglobulin, enzymutsöndring via urinen (t.ex. alaninaminopeptidas, glutamintransferas, β -galaktosidas, N-acetyl-glukosaminidas), azotemi, sänkt urinosmolaritet, ökning av blodurea och serumkreatinin, minskad kreatininclearance. I fall av mindre irritationer (albumin, erythrocyter, leukocyter eller cylindrar i urinen) ska vätskeintaget ökas. När läkemedlet satts ut brukar den nedsatta njurfunktionen vara reversibel.

Liksom för alla aminoglykosider har det kommit rapporter om nefrotoxicitet och akut njursvikt efter godkännandet av amikacin.

Störningar i öron och balansorgan

Ototoxiska reaktioner som involverar den åttonde kranialnerven förekommer hos cirka 0,5–5 % av de behandlade patienterna. Detta kan involvera vestibulär eller kokleär funktion (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”).

Vid behandling med amikacin ska särskild uppmärksamhet ägnas åt skador på koklea. Dessa manifesteras som tinnitus, tryck i öronen och initialt endast som audiometriskt detekterbar minskning av akustiska perceptioner i det höga frekvensområdet (> 4 000 Hz) över talområdet. Hörselbortfall kan dock utvecklas till fullständig, irreversibel dövhet trots utsättning av aminoglykosiden. Vestibulära störningar manifesteras med initiala symtom såsom yrsel, illamående och kräkningar. Vid den kliniska undersökningen brukar nystagmus detekteras. Vid det första tecknet på hörsel- eller balansrubbingar ska behandlingen med amikacin stoppas.

Störningar i nervsystemet

Neuromuskulära blockader:

Specifika risker är mycket sällsynta vid intag av aminoglykosider. Förekomsten av neuromuskulär blockad, vilket kan leda till andningsstillestånd, kan förekomma, särskilt vid intrapleuralt eller intraperitonealt administrering. De neuromuskulära blockeringssegenskaperna hos aminoglykosiderna förstärks vid inhalation av narkosmedel eller muskelavslappande medel eller kurare-liknande läkemedel. Särskilt stor risk löper patienter med myasthenia gravis. Andningsparet kräver konstgjord andning. Dessutom kan användning av kaliumsalter övervägas som en motåtgärd.

Immunsystemet

På grund av sulfittinnehållet kan det uppstå överkänslighetsreaktioner som kan manifesteras som kräkningar, diarré, väsande andning, akut astmaanfall, störd medvetandegrad eller chock i enskilda fall, särskilt vid bronkialastma. Dessa reaktioner kan variera mycket mellan olika personer och kan leda till livshotande tillstånd.

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

Signifikant risk för överdosering är en potentiell nefro-, oto- och neurotoxisk (neuromuskulär blockad) effekt. Respiratorisk neuromuskulär blockad ska behandlas på lämpligt sätt, inklusive med administrering av kalcium i joniserad form (till exempel som glukonat eller laktobionat i 10–20 % lösning) (se avsnitt 4.4 ”Varningar och försiktighet”). Vid fall av överdosering eller toxiska reaktioner kan amikacin avlägsnas genom peritonealdialys eller hemodialys. Kontinuerlig arteriovenös hemofiltrering leder också till en reduktion av amikacin. Hos nyfödda kan ett blodbyte övervägas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antibakteriella medel för systemiskt bruk, aminoglykosidantibiotika, ATC-kod: J01GB06.

Amikacin är ett semisyntetiskt aminoglykosidantibiotikum härlett från kanamycin.

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för amikacin beror på en störning av proteinbiosyntesen på bakterieribosomen genom interaktion med rRNA och påföljande hämning av translation. Detta resulterar i en bakteriedödande effekt.

Förhållandet mellan farmakokinetik och farmakodynamik

Effekten är väsentligen beroende av kvoten mellan maximal serumkoncentration (C_{max}) och minimal inhibitorisk koncentration (MIC) för patogenen.

Resistensmekanismer

Resistens mot amikacin kan bero på följande mekanismer:

- Enzymatisk inaktivering: Enzymatisk modifiering av aminoglykosidmolekyler är den vanligaste resistensmekanismen. Acetyltransferaser, fosfotransferaser eller nukleotidyltransferaser är ansvariga för detta, av vilka de flesta är plasmidkodade. Amikacin är höggradigt stabilt mot aminoglykosidinaktiverande enzymer. Det kan därför hämma bakterier som är resistenta mot gentamicin och andra aminoglykosider.
- Reducerad penetration och aktiv efflux: Dessa resistensmekanismer återfinns främst i *Pseudomonas aeruginosa*.
- Förändring av målstrukturen: Modifieringar inom ribosomerna är orsaken till resistens.

Det finns partiell korsresistens mellan amikacin och andra aminoglykosidantibiotika.

Tröskelvärden

Analysen av amikacin utförs med användning av seriespädning. Följande minimala inhibitoriska koncentrationer för känsliga och resistenta patogener har fastställts:

Tröskelvärden enligt EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing; version 8.1; publiceringsdatum: 2018-05-15)

PATOGEN	Känslighet	Resistens
Enterobacteriaceae	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Pseudomonas spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Acinetobacter spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Staphylococcus spp.	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l
Icke arts specifika tröskelvärden*	≤ 8 mg/l	> 16 mg/l

* Baseras främst på serumfarmakokinetik

Förekomsten av förvärvad resistens hos enskilda arter kan variera på olika platser och vid olika tidpunkter. Därför krävs lokal information om resistenssituationen, särskilt för den adekvata behandlingen av svåra infektioner. Om effekten av amikacin kan ifrågasättas på

grund av den lokala resistenssituationen, bör expertrådgivning om behandling sökas. Särskilt i fall av svåra infektioner eller behandlingssvikt, ska en mikrobiologisk diagnos med detektion av patogenen och dess känslighet för amikacin ställas.

Vanligtvis känsliga arter

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Staphylococcus aureus
Staphylococcus haemolyticus
Staphylococcus hominis

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Citrobacter freundii
Enterobacter aerogenes
Enterobacter cloacae
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa ¹⁾
Salmonella enterica (enteritis salmonella)
Serratia liquefaciens^o
Serratia marcescens
Shigella spp.

Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Staphylococcus epidermis

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Acinetobacter baumannii

Naturligt resistenta arter

Aeroba grampositiva mikroorganismer

Enterococcus spp.
Streptococcus spp.

Aeroba gramnegativa mikroorganismer

Burkholderia cepacia
Stenotrophomonas maltophilia

Anaeroba mikroorganismer

Bacteroides spp.
Prevotella spp.

Övriga mikroorganismer

Chlamydia spp.
Chlamydophila spp.
Mycoplasma spp.
Ureaplasma urealyticum

°Det fanns inga senare data när tabellerna publicerades. I den primära litteraturen, standardarbeten och behandlingsrekommendationer förutsätts känslighet.

¹⁾För isolat av vissa patientgrupper, t.ex. patienter med cystisk fibros, är resistensfrekvensen $\geq 10\%$.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Efter IM-injektion tolereras amikacin väl lokalt och absorberas snabbt. Efter administrering av 250 mg amikacin IM uppnås genomsnittliga toppkoncentrationer i serum på 11 $\mu\text{g/ml}$ inom en timme när amikacin 21 $\mu\text{g/ml}$ administreras. Kortvarig IV-infusion av 500 mg amikacin resulterar i en genomsnittlig serumkoncentration på 38 $\mu\text{g/ml}$ (när infusionen avslutas). Efter 1 timme var 18 $\mu\text{g/ml}$ fortfarande detekterbart. Hos äldre patienter (med genomsnittlig kreatininclearance på 64 ml/min) är blodnivåerna 55 $\mu\text{g/ml}$ efter en 30-minuters infusion på 15 mg/kg, 5,4 $\mu\text{g/ml}$ efter 12 timmar och 1,3 $\mu\text{g/ml}$ efter 24 timmar.

Serumhalveringstid hos patienter med normal njurfunktion är 2,4 timmar, med en genomsnittlig distributionsvolym på 24 liter och cirka 28 % av kroppsvikten. Plasmaproteinbindning varierar mellan 0–11 %. Den genomsnittliga clearancehastigheten i serum är 100 ml/min. Den renala clearancehastigheten vid normal njurfunktion är 94 ml/min. Amikacin metaboliseras inte och utsöndras nästan enbart via glomerulär filtrering. Vid normal njurfunktion utsöndras cirka 91 % av den intramuskulärt administrerade dosen inom de första 8 timmarna via urinen i aktiv form och 98 % inom 24 timmar.

Amikacin kan avlägsnas både med peritonealdialys och hemodialys. Med peritonealdialys (patienter utan infektion) kan cirka 20 % av den administrerade amikacindosen avlägsnas inom 8–12 timmar. Hemodialys är mycket effektivare. Beroende på dialysmetoden avlägsnades antingen 50 % (intervall 29–81 %) av den administrerade dosen inom 4 timmar eller 40–80 % inom 8 timmar.

Erfarenhet från barn

Data från studier med daglig dosering visar att nivåerna i CSF hos normala barn ligger runt 10 till 20 % av serumkoncentrationerna och kan uppnå 50 % vid meningit.

Elimineringen av amikacin var reducerad hos nyfödda och särskilt hos prematura spädbarn. I en engångsstudie av nyfödda (1–6 dagar efter födseln) grupperade efter födelsevikt (< 2 000, 2 000–3 000 och > 3 000 gram), gavs amikacin intramuskulärt och/eller intravenöst vid en dos på 7,5 mg/kg. Neonatal clearance > 3 000 gram var 0,84 ml/min/kg och den terminala halveringstiden var cirka 7 timmar. I denna grupp var den initiala distributionsvolymen 0,3 ml/kg och distributionsvolymen vid steady state 0,5 ml/kg. I grupperna med lägre födelsevikt var clearance/kg lägre och halveringstiden längre. Upprepad dosering var 12:e timme i alla de specificerade grupperna visade ingen ackumulering efter 5 dagar.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga långsiktiga studier har utförts för att utvärdera den karcinogena eller mutagena potentialen. Studier på råttor har visat att dagliga doser upp till 10 ggr den rekommenderade dosen för människa inte gav upphov till några skadliga effekter på hanars och honors fertilitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit (E223)

Natriumcitrat (dihydrat)

Svavelsyra

Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Aminoglykosider såsom amikacin ska inte kombineras med andra läkemedel, utan måste administreras separat.

6.3. Hållbarhet

2 år.

Avsett för engångsbruk. Rester ska kasseras.

Efter spädning:

Kemisk och fysikalisk stabilitet under användning har påvisats i 36 timmar vid 25 °C, 30 dagar vid -15 °C och 60 dagar vid 4 °C.

Ur mikrobiologisk synpunkt bör produkten användas omedelbart. Om användning inte sker omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden, vilka normalt inte bör vara längre än 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte spädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Amikacin Tillomed 500 mg/2 ml (250 mg/ml) tillhandahålls som en klar, färglös till ljusgul lösning, förpackad i en 2 ml injektionsflaska av klart typ I-glas med en mörkgrå propp av klorobutylgummi och en avrivbar försegling.

2 ml (500 mg): 1 och 5 injektionsflaskor

Amikacin Tillomed 1 gram/4 ml (250 mg/ml) tillhandahålls som en klar, färglös till ljusgul lösning, förpackad i en 5 ml injektionsflaska av klart typ I-glas med en mörkgrå propp av klorobutylgummi och en avrivbar försegling.

4 ml (1 000 mg): 1 och 5 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

I likhet med alla parenterala läkemedel ska Amikacin Tillomed kontrolleras avseende partiklar och missfärgning före användning. Endast klara lösningar som på sin höjd är ljusgula till färgen ska användas. En ljusgul lösning tyder inte på minskad effekt.

För intravenös infusion ges den beräknade dosen Amikacin Tillomed i 100 ml eller 200 ml steril infusionslösning. Lösningen administreras till vuxna som en infusion under 30–60 minuter. För dosering till vuxna och barn, se avsnitt 4.2 ”Dosering och administreringssätt”.

Lämpliga vätskor för intravenös infusion är:

9 mg/ml (0,9 %) NaCl infusionsvätska, lösning

50 mg/ml (5 %) glukos infusionsvätska, lösning

Ringers laktatlösning utan 5 % glukos

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Laboratorios Tillomed Spain S.L.U.,

Calle Marcelo Spinola

8, planta 1, Puerta F, 28016,

Madrid, Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

57747

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2019-05-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-05-03