

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Biklin 250 mg/ml injektionsvätska, lösning

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml injektionsvätska innehåller amikacinsulfat motsvarande amikacin 250 mg.

Hjälpämne: natriummetabisulfit.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning.

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

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allvarliga infektioner utgånga från lungor, urinvägar eller tarm. Intraabdominella infektioner. Endokardit. Initial behandling av infektioner hos neutropena patienter.

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 regelbundet.

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

Biklin 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.

Biklin 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.

Spädbarn bör få en 1 till 2 timmars infusion.

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 q 12 h. Den totala dygnsdosen bör inte överskrida 1,5 g. Vid endokardit och till 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 och kan ges som 15-20 mg/kg en gång per dag, eller 7,5 mg/kg q 12 h. Vid endokardit och till 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 q 12 h (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Prematura barn:

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

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

Om tydlig 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.

Endokardit: Vid endokardit orsakad av *Enterococcus faecalis* eller alfastreptokocker bör Biklin kombineras med ampicillin resp. bensylpenicillin.

Vid endokardit orsakad av stafylokocker bör Biklin kombineras med ett isoxazolylnicillin.

Neutropena patienter: Vid behandling av neutropena patienter bör Biklin kombineras med piperacillin och tazobaktam.

Vid allvarliga infektioner av okänd etiologi bör Biklin kombineras med ett betalaktam-antibiotikum i avvaktan på odlings- och resistensbesked.

Vid systeminfektion orsakad av *Pseudomonas aeruginosa* kan Biklin kombineras med ett betalaktamantibiotikum verksamt mot *Pseudomonas aeruginosa*.

Vid behandling av infektioner orsakade av såväl aeroba som anaeroba bakterier bör Biklin kombineras med ett preparat aktivt mot anaeroba bakterier.

Nedsatt njurfunktion

Det är speciellt viktigt vid nedsatt njurfunktion att serumkoncentrationerna av amikacin följs 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 ej minskas och/eller doseringsintervallen ej förlängs kan onormalt höga och möjligen toxiska koncentrationer uppnås i blod och vävnader pga 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 dialystillfället 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 mikrogram/ml. En progressiv ökning av dalvärdet avslöjar 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 vara en kontraindikation för användning av övriga aminoglykosider, då korskänslighet mot preparat inom gruppen är känd.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör tillämpas hos patienter med befintlig njurinsufficiens, eller med befintlig hörsel- 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 hos dem där behandlingstiden är förlängd över 5-7 dagar, även hos friska patienter.** Ofta uppträder

dövhet vid höga frekvenser först och kan endast 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- eller vestibulär skada behöver inte ha symtom under behandlingen som varnar dem för skada i åttonde kranialnerven. Total eller delvis irreversibel bilateral dövhet eller handikappande vertigo kan inträffa efter utsättning av läkemedlet. Aminoglykosidframkallad ototoxicitet är vanligtvis irreversibel.

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 finns rapporterat hos djur efter supratherapeutiska doser.

Aminoglykosider ska användas med försiktighet hos patienter med muskelsjukdomar som myastenia gravis eller parkinsonism då dessa läkemedel kan förvärra muskelsvagheter 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 hos dem vars behandling är förlängd.**

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, vita eller röda blodkroppar, albuminuri, minskad kreatinineliminering, minskad 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 en nedsatt njurfunktion vilket kanske 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 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 kräver utsättning av läkemedlet eller dosjustering.

Samtidig och/eller efterföljande systemisk, oral 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

Biklin innehåller natriumvätesulfit, vilket kan orsaka allergiliknande reaktioner inklusive anafylaktiska symtom och livshotande eller mindre allvarliga astmatiska episoder hos vissa känsliga personer. Den totala förekomsten av sulfitsensibilitet hos den allmänna befolkningen är ovanlig och troligtvis låg. Sulfitsensibilitet 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.

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 aminoglukosidantibiotika och cefalosporiner. Samtidig behandling med cefalosporin kan ge falskt höjda serumkreatininbestämningar.

Samtidig användning av amikacinsulfatinjektioner med kraftiga diuretika (etakrynsyra eller furosemid) bör undvikas då diuretika i sig själva kan orsaka ototoxicitet. I tillägg, när

administreringen sker intravenöst, kan diuretika förstärka aminoglykosidtoxiciteten genom att förändra antibiotikakoncentrationerna i serum och vävnad.

En minskning i serumaktivitet kan också uppstå när en aminoglykosid eller läkemedel av penicillin-typ 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 natriumbisulfatdelen av amikacinsulfatformuleringen.

Indometacin kan öka plasmakoncentrationen av amikacin hos nyfödda.

Hos patienter som får anestetika, neuromuskulära medel, såsom succinylkolin, dekametonium, atrakurium, rokuron, vekuronium eller hos patienter som får massiva transfusioner av citrat antikoagulerat blod finns det risk för andningsförlamning. 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 okonjugerad steroid. Härigenom skulle plasmanivåerna av aktiv steroid sjunka. Denna ovanliga interaktion skulle inträffa hos kvinnor med hög utsöndring av steroidkonjugat via gallan. Denna interaktion har ej rapporterats för amikacin.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Amikacin ska endast ges till gravida kvinnor och nyfödda barn om 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 få kännedom om eventuella risker för fostret.

Amning

Uppgift saknas om amikacin passerar över i modersmjölk. 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 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 ototoxitet, njurtoxitet och neuromuskulär blockad. Dessa toxiciteter inträffar mer frekvent hos patienter med njurfunktionsnedsättning, hos patienter behandlade med andra ototoxiska eller nefrotoxiska läkemedel och hos patienter behandlade under längre perioder och/eller med högre doser än rekommenderat (se avsnitt 4.4).

Frekvensen för de biverkningar som listas nedan definieras med följande grupperingar: 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).

Biverkningarna är i allmänhet dosrelaterade. De viktigaste är ototoxiska och nefrotoxiska reaktioner.

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 shock 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, ureastegring
	sällsynt	oliguri ^a , serumkreatininstegring ^a , albuminuri ^a , azotemi ^a , förekomst av röda och vita blodkroppar i

		urinen ^a
	okänd frekvens	akut njursvikt, toxisk nefropati, celler i urinen ^a
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	sällsynt	feber

^a Se avsnitt 4.4

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

Fall av hud- och slemhinnereaktioner inkluderande 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).

4.9 Överdoser

Vid fall av överdosering finns en generell risk för nefro-, oto- och neurotoxiska (neuromuskulär blockad) reaktioner. Neuromuskulär blockad med andningsstillestånd kräver omedelbar behandling, inklusive applikation av joniserat kalcium (dvs. som glukonat eller laktobionat i 10-20% lösning) (se avsnitt 4.4). Vid fall av överdosering eller toxisk reaktion, kan peritoneal dialys eller hemodialys hjälpa för att få bort amikacin ur blodet. Amkacin-nivåerna reduceras också genom fortsatt 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> , <i>Klebsiella</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Proteus</i> , <i>Providencia</i> <i>Acinetobacter</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Salmonella</i> och <i>Shigella</i>
Resistenta	<i>Streptokocker</i> , <i>pneumokocker</i> och <i>enterokocker</i> <i>Meningokocker</i>

	<i>Burkholderia cepacia</i> och <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> Anaeroba bakterier inklusive <i>Bacteroides</i> och <i>Clostridium difficile</i> <i>Chlamydia</i> och <i>Mycoplasma</i>
--	--

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 mikrogram/ml resp. ca 21 mikrogram/ml efter 1 timme. Efter 10 timmar är serumkoncentrationen ca 0,3 mikrogram/ml resp. ca 2,1 mikrogram/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 mikrogram/ml samt 30 minuter efter avslutad infusion en koncentration på 24 mikrogram/ml. Vid infusion av 15 mg/kg är motsvarande koncentrationer 77 mikrogram/ml respektive 47 mikrogram/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-likvorbarriären penetreras lättare vid meningit. Det sker ingen ackumulering vid upprepad dosering.

Amikacin metaboliseras inte och utsöndras i aktiv form nästan fullständigt genom glomerulär filtration. Vid normal njurfunktion är halveringstiden ca 2 timmar och 92% av en given dos utsöndras oförändrad i urinen inom 8 timmar och 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 studie hos nyfödda (i ålder 1-6 dagar gamla) grupperades barn efter födelsevikt (<2000 g, 2000-3000 g och > 3000 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 0,5 ml/kg. I grupperna med lägre födelsevikt var clearance/kg lägre och halveringstiden längre. Upprepad dosering var 12 timme i alla ovanstående grupper uppvisade ingen ackumulering efter 5 dagar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Neuromuskulär blockad har setts hos försöksdjur efter höga doser (se avsnitt 4.4).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriummetabisulfit, natriumcitrat, svavelsyra och vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Biklin ska inte blandas i infusionslösning med andra läkemedel. Aminoglykosider och penicilliner kan inaktivera varann *in vitro*, med förlust av antibakteriell aktivitet.

6.3 Hållbarhet

Injektionsvätska: 3 år.

Infusionslösning: Biklin är hållbart 12 timmar vid högst 25°C efter tillsats till infusionsvätskor.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor av glas. Förpackningar om 5 x 2 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För intravenös infusion sätts 500 mg amikacin till 100-200 ml natriumklorid 9 mg/ml eller glukos 50 mg/ml infusionsvätska.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VIANEX S.A.

8, Varibobi Street

Nea Erythraia, 14671 Kifisia

Grekland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9437

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1979-10-19 / 2007-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-17