

**VALMISTEYHTEENVETO
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amikacin Macure 250 mg/ml injektioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra injektionestettä, liuos, sisältää amikasiinisulfaattia määrän, joka vastaa 250:tä milligrammaa amikasiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan
Natriummetabisulfiitti (E223)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Injektioneste, liuos on kirkas väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 4,5.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Keuhkoista, virtsateistä tai suolistosta lähtöisin olevat vaikeat infektiot. Vatsansisäiset infektiot. Endokardiitti. Neutropeenisten potilaiden infektioiden alkuhoito. Amikacin Macure on tarkoitettu aikuisten, lasten, vastasyntyneiden ja keskosten hoitoon.

Antibakteeristen aineiden tarkoituksenmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annos tulee säätää yksilöllisesti potilaan painon ja munuaisten toiminnan mukaan, ja seerumin lääkeainepitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Annostus ja amikasiinin käyttö riippuvat merkittävästi infektion tyypistä ja potilaan tilasta. Paikalliset hoito-ohjeet on otettava huomioon.

Amikasiinia käytetään yleisesti yhdessä muiden sopivien antibioottien kanssa kattamaan kyseessä olevan infektion bakteerikirjo.

Plasman amikasiinipitoisuuden seuranta suositellaan voimakkaasti kaikilla potilailla ja aivan erityisesti iäkkäillä, vastasyntyneillä ja lihavilla potilailla sekä munuaisten vajaatoimintaa tai kystistä fibroosia sairastavilla potilailla.

Munuaisten toimintaa tulee arvioida määrittämällä seerumin kreatiinipitoisuus tai laskemalla endogeenisen kreatininin poistuma. Veren ureatyyppitesti (BUN) ei ole läheskään yhtä luotettava menetelmä tähän tarkoitukseen. Munuaisten toimintaa tulee arvioida säännöllisesti hoidon aikana.

Amikacin Macure -valmistetta voidaan antaa lihakseen tai laskimoon samalla annoksella. Laskimonsisäisesti annettava annos lisätään sopivaan infuusionesteeseen (ks. kohta 6.6) ja annetaan 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona.

Amikacin Macure -valmistetta ei saa ennen antoa sekoittaa fyysisesti muiden lääkeaineiden kanssa, vaan se on annettava niistä erillään annos- ja antoreittisuositusten mukaisesti.

Erityinen suositus koskien laskimonsisäistä antoa lapsille:

Pediatrialle potilaille käytettävien laimennusaineiden määrä riippuu potilaan sietämästä amikasiinin määrästä. Liuos tulee normaalisti antaa 30–60 minuutin mittaisena infuusiona. Imeväisille annetun infuusion

keston tulee olla 1–2 tuntia.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

Suosittelu lihakseen tai laskimoon annettava annos aikuisille ja nuorille, joiden munuaiset toimivat normaalisti (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min), on 15 mg/kg/vuorokausi, ja se voidaan antaa yhtenä kerran päivässä annettuna annoksena tai jakaa kahdeksi yhtä suureksi annokseksi, eli 7,5 mg/kg 12 tunnin välein. Vuorokauden kokonaisannos ei saa ylittää 1,5:tä grammaa. Endokardiittipotilaille ja kuumeisille neutropeenisille potilaille tulee noudattaa kaksi kertaa päivässä tapahtuvaa annostusta, sillä käytettävissä ei ole riittävästi tietoja, jotka tukisivat yhden päiväannoksen käyttöä.

Lapset iältään 4 viikkoa – 12 vuotta:

Suosittelu lihakseen tai laskimoon (hidas infuusio laskimoon) annettava annos lapsille, joiden munuaiset toimivat normaalisti, on 15–20 mg/kg/vuorokausi kerran päivässä tai 7,5 mg/kg 12 tunnin välein. Endokardiittipotilaille ja kuumeisille neutropeenisille potilaille tulee noudattaa kaksi kertaa päivässä tapahtuvaa annostusta, sillä käytettävissä ei ole riittävästi tietoja, jotka tukisivat yhden päiväannoksen käyttöä.

Vastasyntyneet:

Aluksi annetaan latausannos 10 mg/kg, jonka jälkeen annetaan 7,5 mg/kg 12 tunnin välein (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Keskoset:

Suosittelu annos keskosille on 7,5 mg/kg 12 tunnin välein (ks. kohdat 4.4 ja 5.2)

Hoito kestää tavallisesti 7–10 päivää. Vuorokausiannos ei kummassakaan antotavassa saa ylittää 15–20 mg/kg/vuorokausi. Vaikeissa ja komplisoituneissa infektioissa, joissa harkitaan hoidon jatkamista yli 10 päivän ajan, Amikacin Macure -valmisteen käyttöä on arvioitava uudelleen. Jos hoitoa jatketaan, on seurattava potilaan munuaisten toimintaa, kuuloa ja tasapainoaistia sekä veren amikasiinipitoisuutta.

Jos kliinistä vastetta ei saada 3–5 päivässä, hoito on lopetettava ja infektion aiheuttaneen organismin antibioottiherkkyys on tarkistettava uudelleen. Vasteen puuttuminen saattaa johtua aiheuttajaorganismin resistenssistä tai septisestä fokuksesta, joka on avattava ja tyhjennettävä kirurgisesti.

Yli 14 päivää kestävä hoidon turvallisuutta ei ole vahvistettu.

Endokardiittipotilaiden ja neutropeenisten kuumepotilaiden hoidossa tulisi noudattaa kahdesti päivässä tapahtuvaa annostelua, sillä käytettävissä ei ole riittävästi tietoja, jotka tukisivat kerran päivässä antamista.

Endokardiitti:

Enterococcus faecalis -bakteerin tai α -streptokokin aiheuttaman endokardiitin hoidossa Amikacin Macure -valmistetta tulee antaa muiden antibioottien ohella paikallisten ohjeiden ja spesifisten/alueellisten resistenssitietojen mukaisesti.

Stafylokokkien aiheuttaman endokardiitin hoidossa Amikacin Macure -valmistetta pitäisi antaa yhdessä isoksatsolyylipenisilliinin kanssa.

Neutropeeniset potilaat:

Neutropeenisiä potilaita hoidettaessa Amikacin Macure -valmistetta tulee käyttää yhdessä piperasilliinin ja tatsobaktaamin tai muiden vastaavien antibioottien kanssa paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Amikasiinia käytetään yleisesti yhdessä muiden sopivien antibioottien kanssa kattamaan kyseessä olevan infektion bakteerikirjo.

Annostus ja amikasiinin käyttö riippuvat merkittävästi infektion tyypistä ja potilaan tilasta. Paikalliset hoito-ohjeet on otettava huomioon.

Pseudomonas aeruginosa -bakteerin aiheuttamien systeemisten infektioiden hoidossa Amikacin Macure -valmistetta voidaan antaa yhdessä *Pseudomonas aeruginosa* -bakteeriin tehoavan beetalaktaamiantibiootin kanssa.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Munuaisten toiminta tulee arvioida hoidon alussa, ja sitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, on erityisen tärkeää, että seerumin amikasiinipitoisuutta seurataan säännöllisesti.

Koska amikasiini eliminoituu pääasiassa munuaisissa glomerulussuodatuksen kautta, eliminaationopeus riippuu potilaan munuaisten toiminnasta ja suositeltua päiväannosta on siksi säädettävä munuaisten toiminnan mukaan. Jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt mutta annosta ei pienennetä ja/tai annosten väliaikoja ei kasvateta, vereen ja kudoksiin saattaa kertyä epänormaalin korkeita ja mahdollisesti toksisia lääkeainepitoisuuksia. Munuaisten toiminnan heikentymisen astetta tulee valvoa määrittämällä seerumin kreatiniini tai kreatiniinipuhdistuma.

Koska aminoglykosidien vaikutus korreloi C_{max} -arvon kanssa (ks. kohta 5.1), kaikki potilaat saavat aluksi normaaliannoksen (15 mg/painokilo). Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt lievästi tai keskivaikeasti, annosteluväli perustuu jäännöspitoisuuteen, katso *Hoidon seuranta*. Käytettävissä ei ole tietoja suosituksista toistuvasta annostelusta potilaille, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt, eli jäännöspitoisuutta ei saavuteta 48 tunnissa.

Hemodialyysi:

Dokumentoitua tietoa annostelusta hemodialyysihoitoa saaville potilaille ei ole riittävästi. Yleisesti käytetty annos on 5 mg/painokilo jokaisen dialyysihoitokerran jälkeen.

Peritoneaalidialyysi:

Peritoneaalidialyysihoitoa kahdesti viikossa saaville potilaille annetaan 5 mg/painokilo jokaisen dialyysihoitokerran jälkeen. Peritoneaalidialyysihoitoa joka toinen päivä saaville potilaille annetaan 5 mg/painokilo ensimmäisen dialyysihoitokerran jälkeen ja sen jälkeen 2,5 mg/painokilo seuraavien hoitokertojen jälkeen.

Hoidon seuranta:

Seerumin amikasiinipitoisuutta on tarkkailtava ja varmistettava, että pitoisuus on terapeuttinen mutta ei liian korkea. Seeruminäytteet suositellaan ottamaan toisen hoitopäivän aikana ja sen jälkeen säännöllisesti 2–3 kertaa viikossa hoidon ajan. Jäännöspitoisuus juuri ennen seuraavaa annosta ei saisi ylittää 10 mikrogrammaa/ml. Jäännöspitoisuuden jatkuva kohoaminen viittaa lääkeaineen kertymiseen, ja tällöin annosteluväliä tulee pidentää.

Muiden aminoglykosidien tavoin amikasiini voi olla nefrotoksinen ja ototoksinen. Munuaisten toiminta, kuulo ja tasapainoaisti tulisi, mikäli mahdollista, tarkistaa säännöllisesti amikasiinihoidon aikana. On erittäin tärkeää noudattaa annossuosituksia ja huolehtia potilaan riittävästä nesteytyksestä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aikaisempi yliherkkyys tai vakavat toksiset reaktiot aminoglykosideille saattavat olla vasta-aiheisiä kaikkien aminoglykosidien käytölle, koska tämän ryhmän lääkkeille tiedetään esiintyvän ristiherkkyyttä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

On noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on ennestään munuaisten vajaatoiminta, kuulovaurio tai tasapainoelimen vaurio. Parenteraalisesti annetuilla aminoglykosideilla hoidettujen potilaiden on oltava tarkassa kliinisessä seurannassa näiden lääkeaineiden käyttöön liittyvän mahdollisen nefro- ja ototoksisuuden takia. Hoidon turvallisuutta ei ole vahvistettu yli 14 päivän mittaisilla hoitokajoilla.

Neuro- ja ototoksisuus

Aminoglykosideilla hoidetuilla potilailla voi esiintyä neurotoksisuutta, joka ilmenee vestibulaarisena ja/tai bilateraalisenä ototoksisuutena. **Aminoglykosidien aiheuttaman ototoksisuuden riski on suurempi potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, sekä potilailla, joiden hoito kestää yli 5–7 päivää, myös terveillä potilailla.** Korkeita ääniä koskeva kuurous ilmenee usein ensimmäisenä, ja se voidaan todeta ainoastaan kuulotutkimuksella. Potilaalla voi olla huimausta, mikä saattaa olla merkki sisäkorvavauriosta. Neurotoksisuus voi ilmetä myös puutumisenä, ihon kihelmöintinä, lihasnykäyksiä ja kouristuksia. Kehittyvä koklea- tai sisäkorvavaurio ei välttämättä oireile hoidon aikana eikä siten varoita kuulo-tasapainohermon toksisuuden kehittymisestä. Lääkkeen käytön lopettamisen jälkeen potilas voi tällöin kuuroutua kokonaan tai osittain molemminpuolisesti tai kärsiä toimintakykyä haittaavasta huimauksesta. Aminoglykosidien aiheuttama ototoksisuus on yleensä korjaantumaton.

Neuromuskulaarinen toksisuus

Hermo-lihasliitoksen salpausta ja hengityshalvausta on ilmoitettu, kun aminoglykosideja on annettu parenteraalisesti injektiona, paikallisesti tippoina (esim. ortopediseen toimenpiteeseen liittyvässä huuhtelussa, vatsaontelohuuhtelussa tai empyeeman paikallishoidossa) tai suun kautta. Hengityshalvauksen riski on huomioitava aina aminoglykosideja annettaessa antoretistä riippumatta. Erityisen tärkeää tämä on silloin, jos potilas saa anesteetia tai hermo-lihasliitosta salpaavia aineita (ks. kohta 4.5). Jos potilaalla ilmenee hermo-lihasliitoksen salpaus, hengityshalvaus saattaa hävitä antamalla potilaalle kalsiumsuoloja, mutta hengityksen mekaaninen avustaminen voi olla tarpeen. Hermo-lihasliitoksen salpaus ja lihshalvaus on osoitettu laboratoriossa koe-eläimillä, joille on annettu suuria amikasiiniannoksia.

Aminoglykosideja tulee käyttää varoen potilailla, joilla on jokin lihassairaus, kuten myasthenia gravis tai Parkinsonin tauti, sillä nämä lääkeaineet saattavat pahentaa lihasheikkoutta mahdollisten hermo-lihasliitoksiin kohdistuvien kuraren kaltaisten vaikutustensa takia.

Munuaistoksisuus

Aminoglykosidit voivat olla nefrotoksisia. Munuaistoksisuus ei riipu plasmassa saavutettavasta huippupitoisuudesta (C_{max}). **Nefrotoksisuuden riski on suurentunut, jos potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt, annos on suuri tai hoito kestää pitkään.**

Hoidon aikana on huolehdittava potilaan hyvästä nesteytyksestä, ja munuaisten toiminta on arvioitava tavanomaisin menetelmin sekä ennen hoidon aloittamista että päivittäin hoidon aikana. Annostusta on pienennettävä, jos ilmenee näyttöä munuaisten toimintahäiriöstä, kuten lieriösoluja virtsassa, valko- tai punasoluja virtsassa, albuminuriaa, kreatiniinipuhdistuman pienenemistä, virtsan suhteellisen tiheyden (ominaispainon) pienenemistä, veren ureatyypiarvon suurenemista, seerumin kreatiniiniarvon suurenemista tai oliguriaa. Jos atsotemia kasvaa tai erittyvän virtsan määrä vähenee jatkuvasti, hoito on lopetettava.

Iäkkään potilaan munuaisten toiminnan mahdollinen heikkeneminen ei välttämättä tule esiin tavanomaisissa seulontatutkimuksissa, kuten veren ureatypen tai seerumin kreatiniinin

määrityksessä. Kreatiniinipuhdistuman määrittäminen voi olla hyödyllisempi tutkimus. Iäkkään potilaan munuaisten toiminnan seuranta aminoglykosidihoidon aikana on erityisen tärkeää.

Munuaisten ja kuulo-tasapainohermon toimintaa on seurattava tarkoin, erityisesti jos munuaisten toiminnan tiedetään tai epäillään olevan heikentynyt hoitoa aloitettaessa sekä myös silloin, jos munuaisten toiminta on ensin normaalia mutta potilaalle kehittyy hoidon aikana munuaisten toimintahäiriön oireita. Seerumin amikasiinipitoisuutta on seurattava mahdollisuuksien mukaan riittävän pitoisuuden varmistamiseksi ja mahdollisen toksisen pitoisuuden välttämiseksi. Virtsa on tutkittava sen suhteellisen tiheyden mahdollisen pienenemisen, proteiinien erityksen lisääntymisen sekä solujen ja lieriöiden varalta. Veren ureatyyppi, seerumin kreatiini tai kreatiniinipuhdistuma on määritettävä säännöllisesti. Kuulonmittauksia on mahdollisuuksien mukaan tehtävä toistuvasti erityisesti suuren riskin potilaille. Jos ilmenee merkkejä ototoksisuudesta (huimaus, korvien soiminen, korvien suhina ja kuulonalenema) tai nefrotoksisuudesta, lääkkeen käyttö on lopetettava tai annostusta muutettava.

Muiden neuro- tai nefrotoksisten valmisteiden samanaikaista ja/tai perättäistä oraalista tai paikallista käyttöä tulee välttää. Muita toksisuusrisiä mahdollisesti lisääviä tekijöitä ovat korkea ikä ja elimistön kuivuminen.

Aminoglykosidin inaktivaatio on kliinisesti merkitsevää vain potilailla, joiden munuaisten toiminta on vakavasti heikentynyt. Inaktivaatio voi jatkua ruumiinnesteistä tutkimuksia varten otetuissa näytteissä ja aiheuttaa virheellisiä aminoglykosidilukemia. Tällaisia näytteitä on käsiteltävä oikein (nopea määrittäminen, jäädytys tai beetalaktamaasikäsittely).

*Clostridium difficile*n aiheuttamaa ripulia ja pseudomembranoottista koliittia voi esiintyä. Siksi ripulipotilaita on seurattava huolellisesti.

Allergiset reaktiot

Amikacin Macure sisältää natriummetabisulfiittia. Se voi aiheuttaa joillekin herkille potilaille allergiatyypisiä reaktioita, myös anafylaktisia oireita ja hengenvaarallisia tai lievempiä astmakohtauksia. Sulfiittiherkkyys on yleisväestössä harvinainen ja sen esiintyvyys todennäköisesti vähäinen. Astmaatikoilla sulfiittiherkkyyttä esiintyy muita useammin.

Muuta

Kirurgisissa toimenpiteissä paikallisesti käytetyt aminoglykosidit imeytyvät nopeasti ja lähes täydellisesti, virtsarakkoa lukuun ottamatta. Sekä pienten että suurten leikkausalueiden aminoglykosidihuuhtelun jälkeen on ilmoitettu korjaantumaton kuuroutta, munuaisten vajaatoimintaa ja hermo-lihasliitoksen salpauksesta johtuvia kuolemia.

Muiden antibioottien tavoin amikasiinin käyttö voi johtaa epäherkkien mikrobien liikakasvuun. Tällöin on aloitettava asianmukainen hoito.

Aminoglykosideja tulee käyttää varoen keskosille ja vastasyntyneille, koska näiden potilaiden munuaiset eivät ole vielä täysin kehittyneet ja tämän vuoksi aminoglykosidien puoliintumisaika seerumissa pidentyy.

Silmän lasiaiseen annettu amikasiini (silmään annettu injektio) jälkeen on ilmoitettu makulan infarkteja, jotka ovat toisinaan johtaneet pysyvään näönmenetykseen.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia injektiopulloa kohti eli se on käytännössä natriumvapaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Additiivisten vaikutusten riskin vuoksi muita neurotoksisia, ototoksisia tai nefrotoksisia aineita, erityisesti basitrasiniä, sisplatiinia, amfoterisiini B:tä, siklosporiinia, takrolimuusia, kefaloriidiä,

paromomysiiniä, viomysiiniä, polymyksiini-B:tä, kolistiinia, vankomysiiniä tai muita aminoglykosideja, ei pitäisi käyttää samaan aikaan eikä perättäin tämän valmisteen kanssa systeemisesti eikä paikallisesti. Aminoglykosidiantibioottien ja kefalosporiinien samanaikaisen parenteraalisen annon on ilmoitettu lisäävän nefrotoksisuutta. Kefalosporiinien samanaikainen käyttö voi seerumin kreatiinipitoisuuden määrittämisessä tuottaa virheellisen suurentuneen arvon.

Amikasiinisulfaatti-injektioiden samanaikaista käyttöä voimakkaiden diureettien (etakryynihapon tai furosemidin) kanssa tulee välttää, sillä diureetit voivat myös aiheuttaa ototoksisuutta. Lisäksi laskimoon annetut diureetit voivat lisätä aminoglykosidien toksisuutta muuttamalla seerumin ja kudosten antibioottipitoisuuksia.

Seerumin aktiivisuuden vähenemistä voi ilmetä myös silloin, jos aminoglykosidia tai penisilliinityypistä lääkettä annetaan eriantoreittien kautta *in vivo*.

Aminoglykosidien anto yhdessä bisfosfonaattien kanssa lisää hypokalsemian riskiä.

Aminoglykosidien anto yhdessä platinayhdisteiden kanssa suurentaa nefrotoksisuuden riskiä ja mahdollisesti ototoksisuuden riskiä.

Amikasiinisulfaattivalmisteen sisältämä reaktiivinen natriumbisulfiitti voi tuhota samanaikaisesti annetun tiamiinin (B1-vitamiinin).

Indometasiini voi nostaa amikasiinin pitoisuutta plasmassa vastasyntyneillä.

Hengityslaman riski on olemassa potilailla, jotka saavat anesteetteja tai lihasrelaksanteja, kuten suksametonia, dekametonia, atrakuriumia, rokuroniumia tai vekuroniumia, tai joille annetaan massiivisia verensiirtoja, joissa antikoagulanttina on käytetty sitraattia.

Tietyt antibiootit voivat harvinaisissa tapauksissa heikentää ehkäisytablettien tehoa vaikuttamalla steroidikonjugaattien bakteerihydrolyysiin suolessa ja siten vähentää konjugoitumattoman steroidin takaisinimeytymistä. Tällöin aktiivisen steroidin pitoisuus plasmassa vähenee. Tämä harvinainen yhteisvaikutus voi ilmentyä naisille, joilla steroidikonjugaatit erittyvät suurelta osin sappeen. Amikasiinista ei ole raportoitu tätä yhteisvaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amikasiinia saa antaa raskaana oleville naisille ja vastasyntyneille vauvoille ainoastaan, jos se on selvästi tarpeen ja hoito annetaan lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4).

Aminoglykosidien käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Aminoglykosidit voivat vahingoittaa sikiötä. Aminoglykosidit läpäisevät istukan, ja täydellistä korjaantumattomaa molemminpuolista kongenitaalista kuuroutta on raportoitu lapsilla, joiden äidit ovat raskauden aikana saaneet streptomysiiniä. Vaikka sikiön tai vastasyntyneiden haittavaikutuksia ei ole raportoitu raskaana olevilla naisilla, jotka ovat saaneet jotain muuta aminoglykosidia, haitan mahdollisuus on olemassa. Jos amikasiinia käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi käyttäessään tätä lääkevalmistetta, on potilaalle kerrottava mahdollisesta sikiöriskistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö amikasiini ihmisen rintamaitoon. On tehtävä päätös joko imettämisen tai hoidon keskeyttämisestä.

Hedelmällisyys

Häärillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei raportoitu vaikutuksia lisääntymiskykyyn eikä sikiötoksisuuteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Joidenkin haittavaikutusten (ks. kohta 4.8) esiintyminen voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikki aminoglykosidit voivat aiheuttaa ototoksisuutta, munuaistoksisuutta ja hermo-lihasliitoksen salpausta. Tällaisia toksisuuksia ilmenee tavallista useammin potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt; joita hoidetaan muilla ototoksisilla tai nefrotoksisilla lääkkeillä; joiden hoito kestää pitkään ja/tai jotka saavat suositeltua suurempia annoksia (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinryhmittäin MedDRA-suositusten mukaisia termejä käyttäen, ja ne on jaettu oireiden yleisyyden mukaan seuraaviin luokkiin: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinluokka	Tiheys	MedDRA-termi
<i>Infektiot</i>	Melko harvinaiset	Vastustuskykyisten bakteerien tai hiivasienten aiheuttamat seurannaisinfektiot tai kolonisaatio ^a
<i>Veri ja imukudos</i>	Harvinaiset	Anemia, eosinofilia, leukopenia, trombosytopenia
<i>Immuunijärjestelmä</i>	Tuntematon	Anafylaktinen vaste (anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki ja anafylaksin kaltainen reaktio), yliherkkyys
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>	Harvinaiset	Hypomagnesemia
<i>Hermosto</i>	Yleiset	Huimaus
	Harvinaiset	Vapina ^a , tuntoharhat ^a , päänsärky, tasapainohäiriö ^a
	Tuntematon	Akuutti lihashalvaus ^a
<i>Silmät</i>	Harvinaiset	Sokeutuminen ^b , verkkokalvon infarkti ^b
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>	Yleiset	Vestibulaarinen häiriö, johon liittyy pahoinvointi
	Harvinaiset	Tinnitus ^a , kuulon heikkeneminen ^a
	Tuntematon	Kuuroutumisen ^a , neurosensorinen kuurous
<i>Verisuonisto</i>	Harvinaiset	Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>	Tuntematon	Apnea, bronkospasmi
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Melko harvinaiset	Pahoinvointi, oksentelu
<i>Maksa ja sappi</i>	Melko harvinaiset	Transaminaasiarvon nousu
<i>Iho ja ihonalainen kudos</i>	Melko harvinaiset	Ihottuma
	Harvinaiset	Urtikaria, kutina
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>	Harvinaiset	Nivelsärky, lihasten nytkähtely ^a
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>	Yleiset	Proteinuria, urean lisääntyminen
	Harvinaiset	Oliguria ^a , kohonnut veren kreatiinipitoisuus ^a , albuminuria ^a , atsotemia ^a , puna- ja valkosoluja

		virtsassaa
	Tuntematon	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, toksinen nefropatia, soluja virtsassaa
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	Harvinaiset	Kuume

^a Ks. kohta 4.4.

^b Amikasiini on muodossa, joka ei sovellu annettavaksi silmän lasiaiseen. Amikasiinin silmän lasiaiseen annon jälkeen (injektio silmään) on ilmoitettu sokeutumista ja verkkokalvon infarkteja.

Iho- ja limakalvoreaktioita on ilmoitettu, mukaan lukien Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, mutta yhteys amikasiiniin on epäselvä.

Munuaisten toiminnan muutokset korjaantuvat yleensä, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.

Kuulo-tasapainohermoon kohdistuvat toksiset vaikutukset voivat aiheuttaa kuulonaleneman, tasapainohäiriön tai molemmat. Amikasiini vaikuttaa ensisijaisesti kuuloon. Koklean vaurioituessa potilas menettää kykynsä kuulla korkeita ääniä, ja tämä tapahtuu yleensä ennen kuin kliininen kuulonalenema voidaan todeta kuulonmittauksessa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostukseen liittyy nefro-, oto- ja neurotoksisten (hermo-lihasliitoksen salpaus) reaktioiden yleinen riski. Hermo-lihasliitoksen salpaus ja siihen liittyvä hengityspysähdys edellyttävät asianmukaista hoitoa, johon kuuluu ionisoidun kalsiumin anto (esim. glukonaattina tai laktobionaattina 10–20-prosenttisessa liuoksessa) (ks. kohta 4.4). Yliannostustapauksessa tai toksisen reaktion ilmetessä voidaan amikasiinin poistumista verestä nopeuttaa peritoneaali- tai hemodialyysillä. Amikasiinipitoisuus pienenee myös jatkuvassa valtimo- ja laskimoveren suodatuksessa. Vastasyntyneillä voidaan harkita myös verenvaihtoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminoglykosidit
 ATC-koodi: J01GB06.

Amikasiini on puolisynteettinen aminoglykosidi, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä. Lääkeaine vaikuttaa bakterisidisesti.

Antibakteerinen kirjo

Herkkiä	<i>Staphylococcus aureus</i> ja koagulaasinegatiiviset stafylokokit <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E coli</i> , Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus, Providencia Acinetobacter
---------	--

	Pseudomonas Salmonella ja Shigella
Resistenttejä	Streptokokit, pneumokokit ja enterokokit Meningokokki <i>Burkholderia cepacia</i> ja <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> Anaerobiset bakteerit, kuten Bacteroides ja <i>Clostridium difficile</i> Chlamydia ja Mycoplasma

Resistenssiä esiintyy (1–10 %) *Pseudomonas aeruginosalla*, ja koagulaasinegatiivisilla stafylokokkeilla resistenssi on yleistä (> 10 %).

Beetalaktaamiantibiootin kanssa saavutetaan usein synergiavaikutus useimpiin bakteereihin, myös streptokokkeihin ja enterokokkeihin.

Aminoglykosidien välillä esiintyy ristiresistenssiä.

Resistenssitilanne vaihtelee maantieteellisesti, joten paikallista tilannetta on tiedusteltava paikallisesta mikrobiologisesta laboratorion.

5.2 Farmakokineetiikka

Amikasiini imeytyy nopeasti intramuskulaarisen annon jälkeen. Lihakseen annetun kerta-annoksen jälkeen huippupitoisuus seerumissa on 250 mg:n annoksella noin 12 µg/ml ja 500 mg:n annoksella noin 21 mikrog/ml tunnin kuluttua antamisesta. Kymmenen tunnin kuluttua pitoisuus seerumissa on 250 mg:n annoksella noin 0,3 mikrog/ml ja 500 mg:n annoksella noin 2,1 mikrog/ml.

Kun laskimoinfuusiona annetaan 500 mg:n kerta-annos (7,5 mg/kg) 30 minuutin aikana, huippupitoisuus seerumissa on infuusion päättyessä 38 mikrog/ml ja 30 minuutin kuluttua infuusion päättymisestä 24 mikrog/ml. Kun infuusiona annetaan 15 mg/kg, pitoisuus infuusion päättyessä on 77 mikrog/ml ja 30 minuutin kuluttua infuusion päättymisestä 47 mikrog/ml. Amikasiinin sitoutuminen proteiiniin on vähäistä, 0–11 % määritysmenetelmästä riippuen. Jakaantumistilavuus on aikuisella noin 24 litraa eli noin 28 % ruumiinpainosta. Parenteraalisesti annettu amikasiini jakaantuu nopeasti kudoksiin. Amikasiinia siirtyy aivo-selkäydinnesteeseen vähäinen määrä, kun aivo-selkäydinkalvot ovat terveet, mutta aivokalvotulehduksessa amikasiini läpäisee veri-aivoesteen helpommin. Toistuvan annon ei ole todettu aiheuttavan kumuloitumista. Amikasiini ei metaboloidu. Se erittyy vaikuttavana aineena lähes täydellisesti glomerulusfiltraation kautta virtsaan. Jos munuaiset toimivat normaalisti, puoliintumisaika on noin 2 tuntia ja 92 % annetusta annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan 8 tunnin aikana ja 98 % vuorokauden kuluessa. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, erittyminen on huomattavasti hitaampaa.

Kun tutkimuksissa annettiin amikasiinia lapsille monta annosta vuorokaudessa, havaittiin, että normaaleilla lapsilla pitoisuudet selkäydinnesteessä ovat noin 10–20 % seerumin pitoisuuksista ja saattavat kohota 50 %:iin aivokalvotulehduksen yhteydessä.

Lihaksensisäinen ja laskimonsisäinen anto

Vastasyntyneillä ja erityisesti keskosilla amikasiinin eliminoituminen munuaisten kautta on pienentynyt.

Vastasyntyneillä tehdyssä kertatutkimuksessa (1–6 päivää syntymän jälkeen) tutkittavat jaettiin syntymäpainon mukaisesti ryhmiin (<2000, 2000–3000 ja >3000 g). Amikasiinia annettiin lihakseen ja/tai laskimoon annoksella 7,5 mg/kg. Vastasyntyneillä, joiden paino oli >3000 g, puhdistuma oli 0,84 ml/min/kg ja terminaalinen puoliintumisaika noin 7 tuntia. Tässä ryhmässä alkuvaiheen jakautumistilavuus oli 0,3 ml/kg ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 0,5 ml/kg. Alemman syntymäpainon ryhmissä puhdistuma/kg oli pienempi ja puoliintumisaika pitempi. Toistuvat 12 tunnin välein annetut annokset kaikille edellä mainituille ryhmille eivät osoittaneet lääkeaineen kertymistä 5 vuorokauden jälkeen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Laboratoriotutkimuksissa koe-eläimillä on ilmoitettu hermo-lihasliitoksen salpausta suurten annosten antamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumsitraatti (E331)
Natriummetabisulfiitti (E223)
Rikkihappo (E513)
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Aminoglykosidit ja penisilliini voivat inaktivoida toisensa *in vitro*, jolloin antibakteerinen vaikutus häviää.

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta kohdassa 6.6 mainittuja valmisteita.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

0,9-prosenttiseen natriumkloridiliuokseen ja 5-prosenttiseen glukoosiliuokseen liuotetun valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys käytön aikana on osoitettu 24 tuntiin saakka 2–8 °C:ssa (jäakaappilämpötila) ja huoneenlämmössä (25 °C).

Mikrobiologisesta näkökulmasta katsottuna tuote on käytettävä heti. Mikäli käyttövalmisteluusta ei käytetä välittömästi, käyttöä edeltävät säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Pahvikotelossa yksi tyyppin 1 lasista valmistettu kirkas injektio-pullo, jossa on butyylikumitulppa ja alumiinisetti.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle <ja muut käsittelyohjeet>

Laskimoinfuusiota varten 500 mg amikasiinia lisätään 100–200 ml:aan 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-infuusionestettä tai 50 mg/ml (5 %) glukoosi-infuusionestettä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kööpenhamina NV

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36911

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

07-08-2020

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:

natriummetabisulfid (E 223)

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

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 indikerat för behandling av vuxna, barn, nyfödda samt prematura barn.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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 ofta i kombination med andra lämpliga antibiotika för att behandla mot 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 kreatininelimineringsvärdet. BUN-värdet (blood urea nitrogen) 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 administreringsätt.

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 administrationssätt. 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 stafylokocker bör Amikacin Macure kombineras med ett isoxazolylicillin.

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 ofta i kombination med andra lämpliga antibiotika för att behandla mot 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 neurotoxicitet 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 kokleärskada 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.

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). Om neuromuskulär blockad inträffar kan kalciumsalter eventuellt häva andningsförlamningen men mekanisk andningshjälp kan bli nödvändig.

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

Aminoglykosider ska användas med försiktighet hos patienter med muskelsjukdomar som myastenia gravis eller 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 kreatinineliminering, 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 en nedsättning i njurfunktionen 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 natriummetabisulfid, vilket kan orsaka allergiliknande reaktioner inklusive anafylaktiska symtom och livshotande eller mindre allvarliga astmatiska episoder hos vissa känsliga personer. Sulfitsensibilitet är ovanlig hos den allmänna befolkningen och den totala prevalensen är 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.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per flaska och är därmed i princip ”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 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 natriumbisulfat- delen av amikacinsulfatformuleringen.

Indometacin kan öka plasmakoncentrationen av amikacin hos nyfödda.

Hos patienter som får anestetika, neuromuskulära medel (som succinylkolin, dekametonium, atrakurium, rokuron, 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 okonjugerad 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 huruvida amningen eller behandlingen ska avbrytas.

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, balansrubbnings ^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, bröstorg 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

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 (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. 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> , 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)
Natriummetabisulfid (E 223)
Svavelsyra (E 513)
Vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Det här läkemedlet kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Efter spädning med 0,9 % natriumkloridlösning och 5 % glukoslösning har kemisk och fysisk stabilitet vid användning 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

Klar typ I-glasflaska med butylgummipropp och aluminiumförsegling i kartong, i förpackningar om 1 flaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För intravenös infusion sätts 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 FÖR FÖRSÄLJNING

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Köpenhamn
Danmark

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36911

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE

<Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}>

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

07-08-2020