

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amikacin Macure 250 mg/ml injeksjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml injeksjonsvæske, oppløsning inneholder amikacinsulfat tilsvarende amikacin 250 mg.

Hjelpestoffer med kjent effekt:
Natriummetabisulfitt (E 223)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Injeksjonsvæsken er klar, fargeløs til lysegul med pH 4,5.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Alvorlige infeksjoner som starter fra lunge, urinveier eller tarm. Intraabdominale infeksjoner. Endokarditt. Initiell behandling av infeksjoner hos nøytropene pasienter. Amikacin Macure er indisert til voksne, barn, nyfødte og premature spedbarn.

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for egnet bruk av antibiotika.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosen skal tilpasses individuelt, basert på kroppsvekt og nyrefunksjon, og serumkonsentrasjonene må følges regelmessig.

Dosering og bruk av amikacin vil særlig avhenge av typen infeksjon og pasientstatus. Det skal tas hensyn til lokal terapeutisk veiledning.

Amikacin brukes vanligvis sammen med andre relevante antibiotika for å dekke det bakterielle spekteret i den aktuelle infeksjonen.

Det anbefales på det sterkeste å følge plasmakonsentrasjoner av amikacin hos alle pasienter, særlig hos eldre, nyfødte, overvektige og pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller cystisk fibrose.

Nyrefunksjonsstatus bør evalueres ved å måle serumkreatininkonsentrasjonen eller ved å beregne den endogene kreatininelimeringsverdien. BUN (blodureanitrogen)-test er langt mindre pålitelig for dette formålet. Evalueringer av nyrefunksjon bør utføres regelmessig under behandlingen.

Amikacin Macure kan gis intramuskulært eller intravenøst i samme dosering. Ved intravenøs administrasjon tilsettes dosen i relevant infusjonsløsning (se pkt. 6.6) og administreres som infusjon over 30–60 minutter.

Amikacin Macure skal ikke blandes fysisk med andre legemidler, men skal administreres separat i henhold til anbefalt dose og administreringsvei.

Særlig anbefaling for intravenøs administrasjon hos barn:

Hos pediatrike pasienter tilpasses mengden fortynningsmidler etter hvor mye amikacin som kan tolereres av pasienten. Løsningen bør vanligvis infunderes over 30 til 60 minutter. Spedbarn bør få en 1 til 2 timers infusjon.

Voksne og barn over 12 år:

Anbefalte intramuskulær eller intravenøs dose for voksne og ungdom med normal nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 50 ml/min) er 15 mg/kg/døgn som kan gis som en døgndose eller delt i to like store doser dvs. 7,5 mg/kg hver 12. time. Den totale døgndosen bør ikke overskride 1,5 g. Ved endokarditt og til febrile nøytropene pasienter bør doseringen gis to ganger per døgn, siden det ikke finnes tilstrekkelige data som støtter dosering én gang daglig.

Barn fra 4 uker til 12 år:

Anbefalt intramuskulær eller intravenøs (langsom intravenøs infusjon) dose hos barn med normal nyrefunksjon er 15–20 mg/kg/døgn som kan gis som 15–20 mg/kg én gang per døgn, eller 7,5 mg/kg hver 12. time. Ved endokarditt og til febrile nøytropene pasienter bør doseringen gis to ganger per døgn, siden det ikke finnes tilstrekkelige data som støtter dosering én gang daglig.

Nyfødt:

10 mg/kg som initial bolusdose, etterfulgt av 7,5 mg/kg hver 12. time (se pkt. 4.4 og 5.2).

Premature spedbarn:

Anbefalt dose hos premature er 7,5 mg/kg hver 12. time (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den vanlige behandlingstiden er 7–10 dager. Den totale døgndosen for begge administrasjonsmåter bør ikke overskride 15–20 mg/kg/døgn. Ved alvorlige og kompliserte infeksjoner, der det vurderes behandling i mer enn 10 dager, skal bruk av Amikacin Macure revurderes, og hvis behandlingen fortsetter, skal nyre-, hørsel- og vestibulærfunksjon overvåkes, på samme måte som amikacinnivåene i blodet.

Hvis tydelig klinisk respons ikke inntreffer innen 3–5 dager, bør behandling stoppes, og antibiotikafølsomheten hos den kausative organismen kontrolleres igjen. Uteblitt respons kan skyldes resistens hos organismen eller forekomst av septisk fokus, noe som krever kirurgisk drenasje.

Sikkerheten av lengre behandling enn 14 dager er ikke fastslått.

Ved endokarditt og hos febrile nøytropene pasienter bør dosering gis to ganger per døgn, siden det ikke finnes tilstrekkelige data som støtter dosering én gang daglig.

Endokarditt:

Ved endokarditt forårsaket av *Enterococcus faecalis* eller alfastreptokokker bør Amikacin Macure kombineres med andre antibiotika i henhold til lokale retningslinjer og særlige/regionale resistensmønstre.

Ved endokarditt forårsaket av stafylokokker bør Amikacin Macure kombineres med isoksazolympenicillin.

Nøytropene pasienter:

Ved behandling av nøytropene pasienter bør Amikacin Macure kombineres med piperacillin og tazobactam eller andre tilsvarende antibiotika i henhold til lokal veiledning.

Amikacin brukes vanligvis sammen med andre relevante antibiotika for å dekke det bakterielle spekteret i den aktuelle infeksjonen.

Dosering og bruk av amikacin vil særlig avhenge av typen infeksjon og pasientstatus. Det skal tas hensyn til lokal terapeutisk veiledning.

Ved systemiske infeksjoner forårsaket av *Pseudomonas aeruginosa* kan Amikacin Macure kombineres med betalaktamantibiotika som virker mot *Pseudomonas aeruginosa*.

Nedsatt nyrefunksjon

Nyrefunksjon bør vurderes ved behandlingsstart og bør revurderes regelmessig under behandlingen.

Det er spesielt viktig ved nedsatt nyrefunksjon at serumkonsentrasjonen av amikacin følges regelmessig.

Siden amikacin hovedsakelig elimineres via nyrene gjennom glomerulær filtrering, er elimineringshastigheten avhengig av pasientens nyrefunksjon, og den anbefalte døgndosen bør derfor tilpasses til nyrefunksjonen. Hvis nyrefunksjonen er nedsatt og dosen ikke reduseres og/eller doseringsintervallene ikke økes, kan unormalt høye og muligens toksiske konsentrasjoner oppnås i blod og vev på grunn av akkumulering. Graden av nedsatt nyrefunksjon bør kontrolleres ved bestemmelse av serumkreatinin eller kreatininclearance.

Siden effekten av aminoglykosider er korrelert til $C_{\max}$ (se pkt. 5.1), gis alle pasienter initialt en normal dose (15 mg/kg kroppsvekt). Hos pasienter med mild til moderat nedsatt nyrefunksjon er doseringsintervallet basert på bunnverdien, se *Behandlingskontroll*. Det mangler data for anbefalinger for gjentatt dosering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, dvs. der adekvat bunnverdi ikke oppnås innen 48 timer.

Hemodialyse:

Det er utilstrekkelig dokumentasjon for dosering til pasienter som gjennomgår hemodialyse. Vanlig brukt dosering er 5 mg/kg kroppsvekt som gis etter hver dialyseøkt.

Peritonealdialyse:

Til pasienter som gjennomgår peritonealdialyse to ganger i uken, gis 5 mg/kg kroppsvekt etter hver dialyseøkt. Til pasienter som gjennomgår peritonealdialyse annenhver dag, gis 5 mg/kg etter første dialyseøkt og 2,5 mg/kg etter følgende dialyseøkter.

Behandlingskontroll:

Konsentrasjonen av amikacin i serum bør kontrolleres for å sikre terapeutiske, men ikke for høye, nivåer. Det anbefales at serumprøver tas den andre behandlingsdagen og deretter regelmessig, 2–3 ganger per uke, under behandlingen. Bunnverdier (like før neste dose) bør ikke overskride 10 µg/ml. En progressiv økning av bunnverdi antyder en pågående akkumulering, og da bør doseringsintervallet forlenges.

Amikacin er som andre aminoglykosider potensielt nefrotoksisk og ototoksisk. Nyrefunksjon, hørsel og balanse skal om mulig kontrolleres regelmessig under amikacinbehandling. Det er ytterst viktig å følge doseanbefalingene og holde pasienten godt hydrert.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor (noen av) hjelpestoffet(ne) listet opp i pkt. 6.1. Tidligere overfølsomhetsreaksjoner eller alvorlige toksiske reaksjoner overfor aminoglykosider kan være en kontraindikasjon for bruk av andre aminoglykosider siden kryssfølsomhet mot legemidler i denne gruppen er kjent.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet bør anvendes hos pasienter med eksisterende nyreinsuffisiens eller med eksisterende hørsels- eller vestibulærskade. Pasienter som behandles med parenterale aminoglykosider, bør stå under nøye klinisk observasjon på grunn av potensiell ototoksisitet og nefrotoksisitet knyttet til bruk av dem. Sikkerheten av lengre behandling enn 14 dager er ikke fastslått.

Neuro-/ototoksisitet

Nevrotoksisitet som viser seg som vestibulær og/eller bilateral ototoksisitet, kan forekomme hos pasienter som behandles med aminoglykosider. **Risikoen for aminoglykosidutløst ototoksisitet er større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, eller hos dem der behandlingstiden er forlenget over 5–7 dager, også hos friske pasienter.** Ofte forekommer døvhets ved høye frekvenser først og kan bare påvises ved audiometrisk test. Vertigo kan forekomme og kan være bevis på vestibulær skade. Andre tegn på nevrotoksisitet kan inkludere nummenhet, prikking i huden, muskelrykninger og krampeanfallet. Pasienter som utvikler kokleær eller vestibulær skade, trenger ikke å ha symptomer under behandlingen som varslers dem om skade i åttende kranialnerve. Total eller partiell irreversibel bilateral døvhets eller funksjonshemmende vertigo kan forekomme etter at legemiddelet er seponert. Aminoglykosidutløst ototoksisitet er vanligvis irreversibelt.

Det er en økt risiko for ototoksisitet hos pasienter med mitokondrielle DNA-mutasjoner (spesielt nukleotidet 1555 A til G substitusjon i 12S rRNA-genet), selv om serumnivåene av aminoglykosider er innenfor det anbefalte området under behandlingen.

Alternative behandlingsalternativer bør vurderes hos slike pasienter.

Hos pasienter med familiehistorie med relevante mutasjoner eller aminoglykosidindusert døvhets, bør alternativ behandling eller genetisk testing før administrering vurderes.

Nevromuskulær toksisitet

Nevromuskulær blokkering og åndedrettslammelse er rapportert etter parenteral injeksjon, lokal inndrypping (som ved ortopedisk spyling og bukskylning eller ved lokal behandling av empyem) og etter oral bruk av aminoglykosider. Risikoen for åndedrettslammelse bør vurderes for aminoglykosider uansett administrasjonsvei, særlig hos pasienter som får anestetika eller nevromuskulære blokkerende midler (se pkt. 4.5). Hvis nevromuskulær blokkering forekommer, kan kalsiumsalter eventuelt reversere åndedrettslammelsen, men mekanisk pustehjelp kan være nødvendig.

Nevromuskulær blokkering og muskellammelse er påvist hos forsøksdyr som har fått høye doser amikacin.

Aminoglykosider skal brukes med forsiktighet hos pasienter med muskelsykdommer som myasthenia gravis og parkinsonisme siden disse legemidlene kan forverre muskelsvakhet på grunn av deres potensiell kurare-lignende effekt på den nevromuskulære forbindelsen.

Nyretoksisitet

Aminoglykosider er potensielt nefrotoksiske. Nyretoksisitet er uavhengig av den maksimale konsentrasjonen i plasma (C_{max}). **Risikoen for nefrotoksisitet er større hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon og hos dem som får høyere doser, eller hos dem der behandlingen er forlenget.**

Pasienter bør være velhydrert under behandlingen, og nyrefunksjonen bør vurderes med de vanlige metodene før behandlingen startes, og daglig under behandlingen. En reduksjon av dosen er nødvendig hvis tegn på nedsatt nyrefunksjon forekommer, f.eks. forekomst av sylindrer, hvitt eller røde blodlegemer, albuminuri, redusert kreatininclearance, redusert urinspesifikk densitet, økt BUN (blodureanitrogen), serumkreatinin eller oliguri. Hvis azotemi øker, eller hvis en progressiv reduksjon i urinproduksjonen forekommer, bør behandlingen stoppes.

Eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon som kanskje ikke ses i de rutinemessige screeningtestene som BUN (blodureanitrogen) eller serumkreatinin. En bestemmelse av kreatininclearance kan være mer nyttig. Overvåking av nyrefunksjonen hos eldre pasienter under behandling med aminoglykosider er særlig viktig.

Nyrefunksjonen og funksjonen i åttende kranialnerve bør overvåkes nøye, særlig hos pasienter med kjent eller mistenkt nedsatt nyrefunksjon ved begynnelse av behandlingen og dessuten hos dem der nyrefunksjonen initielt er normal, men som utvikler tegn på nedsatt nyrefunksjon under behandlingen. Serumkonsentrasjoner av amikacin bør overvåkes (om mulig) for å sikre adekvate nivåer og unngå potensielt toksiske nivåer. Urinen bør undersøkes med hensyn til redusert spesifikk densitet, økt utskillelse av proteiner og forekomst av celler eller sylindrer. BUN (blodureanitrogen), serumkreatinin

eller kreatininclearance bør måles regelmessig. Gjentatte audiogrammer bør utføres (om mulig), særlig for høyrisikopasienter. Tegn på ototoksisitet (vertigo, tinnitus, øresus og hørselstap) eller nefrotoksisitet krever seponering av legemiddelet eller dosejustering.

Samtidig og/eller etterfølgende oral eller lokal bruk av andre nevrotoksiske eller nefrotoksiske produkter bør unngås. Andre faktorer som kan øke risikoen for toksisitet, er høy alder og dehydrering.

Inaktivering av aminoglykosider er klinisk signifikant bare hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Inaktivering kan fortsette i prøver av kroppsvæsker som er samlet inn for analyse, noe som fører til unøyaktige aminoglykosidavlesninger. Slike prøver bør håndteres korrekt (analyseres umiddelbart, fryses eller behandles med betalaktamase).

Diaré/pseudomembranøs kolitt forårsaket av *Clostridium difficile* forekommer. Pasienter med diaré skal derfor overvåkes nøye.

Allergiske reaksjoner

Amikacin Macure inneholder natriummetabisulfitt, noe som kan forårsake allergilignende reaksjoner, herunder anafylaktiske symptomer og livstruende eller mindre alvorlige astmatiske episoder hos visse følsomme personer. Den samlede forekomsten av sulfittfølsomhet i den generelle befolkningen er mindre vanlig og sannsynligvis lav. Sulfittfølsomhet er hyppigere hos astmatikere enn hos ikke-astmatikere.

Annet

Aminoglykosider absorberes raskt og nesten fullstendig når de anvendes topikalt i forbindelse med kirurgiske inngrep, unntatt til urinblæren. Irreversibel døvhets, nyresvikt og død på grunn av nevromuskulær blokkering er rapportert etter spyling av både små og store kirurgiske felter med et aminoglykosidpreparat.

Som med andre antibiotika kan bruk av amikacin føre til overvekst av ikke-følsomme organismer. Hvis dette skjer, bør relevant behandling innledes.

Aminoglykosider bør brukes med forsiktighet hos premature og nyfødte spedbarn på grunn av nyrenes umodenhet hos disse pasientene, noe som fører til en forlengelse av halveringstiden for disse legemidlene.

Makulært infarkt som iblant fører til permanent synstap, er rapportert etter intravitreal administrasjon (injeksjon i øyet) av amikacin.

Dette legemiddelet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per hetteglass, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig eller gjentatt bruk av andre nevrotoksiske, ototoksiske eller nefrotoksiske forbindelser, særlig bacitracin, cisplatin, amfotericin b, ciklosporin, takrolimus, cefaloridin, paromomycin, viomycin, polymyxin B, colistin, vankomycin eller andre aminoglykosider bør unngås både systemisk og topikalt på grunn av risikoen for additiv effekt. Økt nefrotoksisitet er rapportert etter samtidig parenteral administrasjon av aminoglykosidantibiotika og cefalosporiner. Samtidig bruk av cefalosporin kan gi falskt forhøyede nivåer av serumkreatinin.

Samtidig bruk av amikacinsulfatinjeksjoner med kraftige diuretika (etakrynsyre eller furosemid) bør unngås siden diuretika i seg selv kan forårsake ototoksisitet. Dessuten når administrasjonen skjer intravenøst, kan diuretika forsterke aminoglykosidtoksisiteten ved å endre antibiotikumkonsentrasjonene i serum og vev.

En reduksjon i serumaktivitet kan også forekomme når et aminoglykosid eller penicillinlignende legemiddel administreres in vivo ved separate veier.

Risikoen for hypokalsemi øker når aminoglykosider administreres med bisfosfonater.

Risikoen for nefrotoksisitet og muligens for ototoksisitet øker når aminoglykosider administreres med platinaforbindelser.

Samtidig administrert tiamin (vitamin B1) kan ødelegges av den reaktive natriumbisulfittkomponenten av amikacinsulfatformuleringen.

Indometacin kan øke plasmakonsentrasjonen av amikacin hos nyfødte.

Hos pasienter som behandles med anestetika, muskelavslappende legemidler som suksinylkolindekametonium, atrakurium, rokuronium, vekuronium eller hos pasienter som får massive transfusjoner av citratantikoagulert blod er det risiko for åndedrettslammelse.

Visse antibiotika kan i sjeldne tilfeller redusere effekten av orale prevensjonsmidler ved å forstyrre den bakterielle hydrolysen av steroidkonjugat i tarmen og dermed gjenabsorpsjonen av det ukonjugerte steroidet. Følgelig bør plasmanivåene av aktiv steroid synke. Denne uvanlige interaksjonen kan forekomme hos kvinner med høy utskillelse av steroidkonjugater via gallen. Denne interaksjonen er ikke rapportert for amikacin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Amikacin skal bare gis til gravide kvinner og nyfødte spedbarn når det er absolutt nødvendig og under medisinsk overvåking (se pkt. 4.4).

Det er begrenset med opplysninger om bruk av aminoglykosider under graviditet. Amnioglykosider kan forårsake fosterskade. Aminoglykosider passerer morkaken, og det har vært rapporter om total, irreversibel, bilateral medfødt døvhets hos barn med mødre som har fått streptomycin under graviditeten. Selv om negative effekter på foster eller nyfødte ikke er rapportert hos gravide kvinner som er behandlet med andre aminoglykosider, foreligger det risiko for skade. Hvis amikacin brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid under behandling med dette legemiddelet, skal pasienten informeres om eventuell risiko for fosteret.

Amming

Det er ikke kjent om amikacin blir skilt ut i morsmelk. Det må treffes en beslutning om ammingen skal avbrytes eller behandlingen stoppes.

Fertilitet

I reproduksjonstoksikologiske studier på mus og rotter er det ikke rapportert effekt på fertilitet eller føtal toksisitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ingen studier av påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner er utført. På grunn av forekomsten av visse bivirkninger (se pkt. 4.8) kan evnen til å kjøre bil og bruke maskiner bli nedsatt.

4.8 Bivirkninger

Alle aminoglykosider kan fremkalle ototoksisitet, nyretoksisitet og nevromuskulær blokkering. Disse toksisitetene forekommer oftere hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, hos pasienter behandlet med andre ototoksiske eller nefrotoksiske legemidler og hos pasienter behandlet i lengre perioder og/eller med høyere doser enn anbefalt (se pkt. 4.4).

Denne listen presenteres etter organklassesystem, MedDRA-anbefalt term og frekvens ved hjelp av følgende frekvenskategorier: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige

($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	MedDRA-term
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Superinfeksjoner eller kolonisering med resistente bakterier eller gjærsopp ^a
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Anemi, eosinofili, leukopeni, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Anafylaktisk respons (anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk og anafylaktoid reaksjon), hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hypomagnesemi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Ørhet
	Sjeldne	Tremor ^a , parestesi ^a , hodepine, balanseforstyrrelse ^a
	Ikke kjent	Akutt muskellammelse ^a
Øyesykdommer	Sjeldne	Blindhet ^b , retinalt infarkt ^b
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vestibulær effekt med kvalme
	Sjeldne	Tinnitus ^a , nedsatt hørsel ^a
	Ikke kjent	Døvhets ^a , neurosensorisk døvhets
Karsykdommer	Sjeldne	Hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Ikke kjent	Apné, bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Kvalme, oppkast
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Forhøyet aminotransferase
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Utslett
	Sjeldne	Elveblest, pruritt,
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Sjeldne	Artralgi, muskelrykninger ^a
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Proteinuri, forhøyet urea
	Sjeldne	Oliguri ^a , forhøyet blodkreatinin ^a , albuminuri ^a , azotemi ^a , røde og hvite blodlegemer i urinen ^a ,
	Ikke kjent	Akutt nyresvikt, toksisk nefropati, celler i urinen ^a
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Feber

^a Se pkt. 4.4.

^b Amikacin er ikke ment for intravitreal bruk. Blindhet og retinalt infarkt er rapportert etter intravitreal administrasjon (injeksjon i øyet) av amikacin.

Tilfeller av hud- og slimhinnereaksjoner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse er rapportert, men med uklar sammenheng.

Forandringer i nyrefunksjonen er vanligvis reversible når legemiddelet seponeres.

Toksiske effekter på den åttende kranialnerven kan føre til hørselstap, balansetap eller begge. Amikacin påvirker primært hørselsfunksjonen. Kokleær skade kan føre til høyfrekvent døvhets og forekommer vanligvis før klinisk hørselstap kan oppdages med audiometrisk test (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ved overdosering er det en generell risiko for nefro-, oto- og nevrotoksiske (nevromuskulær blokkering) reaksjoner. Nevromuskulær blokkering med åndedrettsstans krever relevant behandling, herunder anvendelse av ionisk kalsium (f.eks. som glukonat eller laktobionat i 10–20 % løsning) (se pkt. 4.4). Ved overdosering eller toksisk reaksjon kan peritoneal dialyse eller hemodialyse bidra til å fjerne amikacin fra blodet. Amikacinnivåer reduseres også under kontinuerlig arteriovenøs hemofiltrering. Hos nyfødte spedbarn kan blodoverføring også vurderes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antibakterielle aminoglykosider

ATC-kode: J01GB06

Amikacin er et halvsyntetisk aminoglykosid, som virker ved å hemme bakterienes proteinsyntese. Stoffet har en bakteriedrepende effekt.

Antibakterielt spekter

Følsomme	<i>Stafylococcus aureus</i> og koagulasenegative stafylokokker <i>Haemophilus influenzae</i> <i>E coli</i> , Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus, Providencia Acinetobacter Pseudomonas Salmonella og Shigella
Resistente	Streptokokker, pneumokokker og enterokokker Meningokokker <i>Burkholderia cepacia</i> og <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Legionella</i> Anaerobe bakterier, herunder Bacteroides og <i>Clostridium difficile</i> Chlamydia og Mycoplasma

Resistens forekommer (1–10 %) hos *Pseudomonas aeruginosa* og er vanlig (> 10 %) hos koagulasenegative stafylokokker.

I kombinasjon med et betalaktamantibiotikum oppnås ofte en synergistisk effekt mot flertallet bakterier, herunder streptokokker og enterokokker.

Kryssresistens forekommer mellom aminoglykosidene.

Resistenssituasjonen varierer geografisk, og informasjon om de lokale resistensforholdene bør innhentes via lokalt mikrobiologisk laboratorium.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Amikacin absorberes raskt etter intramuskulær administrasjon. Doser på 250 mg og 500 mg intramuskulært gir maksimale serumkonsentrasjoner på henholdsvis rundt 12 µg/ml og 21 µg/ml etter én time. Etter 10 timer er serumkonsentrasjonene henholdsvis ca. 0,3 µg/ml og ca. 2,1 µg/ml.

Ved intravenøs infusjon av 500 mg (7,5 mg/kg) i 30 minutter oppnås u middelfart etter infusjonen en maksimal serumkonsentrasjon på i gjennomsnitt 38 µg/ml samt 30 minutter etter avsluttet infusjon en konsentrasjon på 24 µg/ml. Ved infusjon av 15 mg/kg er tilsvarende konsentrasjoner henholdsvis 77 µg/ml og 47 µg/ml.

Proteinbindingen av amikacin er lav. Avhengig av anvendt metode varierer verdien fra 0 til 11 %.

Distribusjonsvolumet er ca. 24 liter hos en voksen eller ca. 28 % av kroppsvekten.

Amikacin fordeler seg raskt til forskjellige vev etter parenteral administrasjon. Amikacin passerer over i cerebrospinalvæsken i små mengder ved intakte meninger, mens blod-hjerne-barrieren penetreres enklere ved meningitt. Det skjer ingen akkumulering ved gjentatt dosering.

Amikacin metaboliseres ikke og utskilles i aktiv form nesten fullstendig ved glomerulær filtrering. Ved normal nyrefunksjon er halveringstiden ca. 2 timer, og 92 % av en gitt dose utskilles uendret i urinen innen 8 timer og 98 % innen 24 timer. Ved nedsatt nyrefunksjon er utskillelse vesentlig forsinket.

Data fra utprøvinger med flere døgndoser vise at nivåer i ryggmargsvæsken hos normale barn er ca. 10–20 % av serumkonsentrasjonene og kan nå opptil 50 % ved meningitt.

Intramuskulær og intravenøs administrasjon:

Hos nyfødte og særlig hos premature barn er den renale elimineringen av amikacin redusert.

I en studie hos nyfødte (i alderen 1–6 dager gamle) ble barn gruppert etter fødselsvekt (< 2000, 2000–3000 og > 3000 g). Amikacin ble gitt intramuskulært og/eller intravenøst i en dose på 7,5 mg/kg. Clearance hos nyfødte > 3000 g var 0,84 ml/min/kg, og terminal halveringstid var ca. 7 timer. I denne gruppen var det initelle distribusjonsvolumet 0,3 ml/kg, og distribusjonsvolumet ved steady state var 0,5 ml/kg. I gruppene med lavere fødselsvekt var clearance/kg lavere og halveringstiden lengre. Gjentatt dosering hver 12. time i alle ovenstående grupper viste ingen akkumulering etter 5 dager.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Nevromuskulær blokkering er rapportert hos forsøksdyr etter høye doser (se pkt. 4.4).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Natriumsitrat (E 331)

Natriummetabisulfitt (E 223)

Svovelsyre (E513)

Vann til injeksjonsvæsker.

6.2 Uforlikeligheter

Aminoglykosider og penicillin kan inaktivere hverandre *in vitro*, medfører tap av antibakteriell aktivitet.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Etter fortynning i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid og 50 mg/ml (5 %) glukoseoppløsninger er kjemisk og fysisk holdbarhet under bruk blitt påvist i 24 timer ved 2–8 °C (kjøleskap) og ved romtemperatur (25 °C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet brukes umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstid under bruk og oppbevaringsforhold før bruk.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart type I-hetteglass med butylgummipropp og aluminiumsforsegling i pappeske i pakninger à 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før intravenøs infusjon tilsettes 500 mg amikacin i 100–200 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) infusjonsvæske.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 København NV
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12795

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13.08.2020

10. OPPDATERINGSDATO

12.06.2023