

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml infuusionestettä, liuosta, sisältää amikasiinisulfaattia määrän, joka vastaa 5 mg:aa amikasiinia.

Yksi 50 ml:n pullo sisältää 250 mg amikasiinia.

Yksi 100 ml:n pullo sisältää 500 mg amikasiinia.

Yksi 200 ml:n pullo sisältää 1000 mg amikasiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi ml sisältää myös 3,54 mg natriumia (vastaa 0,154 mmol natriumia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön, vesiliuos.

pH: 3,5–5,5

Osmolaliteetti: 270–330 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amikacin Fresenius Kabi on tarkoitettu aikuisille ja pediatrialle potilaille (vastasyntyneet mukaan lukien) seuraavien vaikea-asteisten infektioiden hoitoon, kun muut mikrobilääkkeet eivät sovi (ks. kohta 5.1):

- sairaalaperäiset alahengitystieinfektiot, mukaan lukien sairaalapneumonia ja ventilaattoripneumonia
- komplisoituneet ja toistuvat virtsatieinfektiot, pyelonefriitti mukaan lukien
- komplisoituneet vatsansisäiset infektiot, peritoniitti mukaan lukien
- akuutit ihon ja ihon rakenteiden bakteeri-infektiot, palovammojen infektiot mukaan lukien
- bakteeriperäinen endokardiitti (vain yhdistelmänä muiden antibioottien kanssa).

Edellä mainittujen infektioiden yhteydessä esiintyvää tai niiden yhteydessä epäiltyä bakteremiaa sairastavien potilaiden hoito.

Viralliset ohjeet bakteerilääkkeiden käytöstä on huomioitava.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Amikacin Fresenius Kabi -valmistetta käytetään yleisesti yhdistelmänä muiden tarkoituksenmukaisten antibioottien kanssa, jotta katetaan kyseiseen infektiin liittyvä bakteerikirjo.

Annostus ja amikasiinin käyttö perustuvat etenkin infektiotyyppiin ja potilaan tilaan. Paikalliset hoito-ohjeistot on otettava huomioon.

Potilaat, joiden munuaisten toiminta on normaali

Aikuiset ja ≥ 12 -vuotiaat nuoret (paino yli 33 kg):

Suosittelun laskimoon annettava annos aikuisille ja nuorille, joiden munuaisten toiminta on normaali (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min), on 15 mg/kg vuorokaudessa, joka annetaan kerta-annoksena vuorokaudessa tai kahteen samansuuruiseen annokseen (eli 7,5 mg/kg) jaettuna 12 tunnin välein. Kokonaisvuorokausiannos ei saa ylittää 1,5 g:aa. Endokardiittia ja kuumeista neutropeniaa sairastaville potilaille valmistetta pitää antaa kaksi kertaa vuorokaudessa, sillä kerran vuorokaudessa tapahtuvan annon tueksi ei ole riittävästi tietoja.

Imeväiskäiset, taaperot ja lapset (4 viikkoa – 11 vuotta):

Suosittelun laskimoon (hitaana infuusiona laskimoon) annettava annos lapsille, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 15–20 mg/kg/vrk, joka voidaan antaa annoksena 15–20 mg/kg kerran vuorokaudessa tai annoksina 7,5 mg/kg 12 tunnin välein. Endokardiittia ja kuumeista neutropeniaa sairastaville potilaille valmistetta pitää antaa kaksi kertaa vuorokaudessa, sillä kerran vuorokaudessa tapahtuvan annon tueksi ei ole riittävästi tietoja.

Vastasyntyneet (0–27 päivää):

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

Vastasyntyneet keskoset:

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

Infuusiotilavuudet potilaille, joiden munuaisten toiminta on normaali:

Annostus mg/kg	Paino													
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml														
Amikasiinia milligrammoina (mg)														
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	ml
10	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00	
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	

Annostarkkuus on parempi, jos Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infuusioneste, liuos, annetaan infuusiopumpun avulla.

Suurin vuorokausiannos:

Amikasiinin vuorokausiannos perustuu painoon, joten maksimiannoksen pitää vastaavasti perustua painoon, ellei muita perusteita ole. Henkeä uhkaavien infektioiden ja/tai *Pseudomonas*-bakteerin, akinetobakteerin tai enterobakteerin aiheuttamien infektioiden hoidossa annos voidaan suurentaa tasolle 1,5 g/vrk, mutta tämän suurien annosten käyttö pitää rajoittaa enintään 10 päivään ja toteutettavaksi jatkuvassa seurannassa. Aikuisten suurin kokonaisannos ei saa ylittää 15 g:aa, ja tämän laskennassa on otettava mukaan myös muilla aminoglykosideilla aiemmin annettu hoito.

Amikasiinin antoa kerran vuorokaudessa ei suositella, jos potilaalla on kuumeista neutropeniaa tai munuaisten vajaatoimintaa, koska näiden potilaiden annosta on säädettävä.

Hoidon kesto

Hoidon kokonaiskesto pitää rajoittaa 7–10 päivään infektion vaikeusasteen mukaan. Amikasiinin soveltuvuutta sellaisten vaikeasteisten ja komplisoituneiden infektioiden hoitoon, joiden amikasiinihoito on yli 10 päivää, pitää arvioida uudelleen, sillä hoidon mahdollinen jatkaminen

edellyttää seerumin amikasiinipitoisuuden sekä munuaisten, kuulon ja tasapainoelimen toiminnan seurantaa.

Potilaiden, joilla on valmisteelle herkkien taudinaiheuttajien aiheuttama infektio, pitäisi saada suositellulla annostuksella vaste hoitoon 24–48 tunnin kuluessa. Jos kliinistä vastetta ei todeta 3–5 päivän kuluessa, on harkittava vaihtoehtoista hoitoa.

Seurantaohjeet

Munuaisten toiminta on tutkittava hoidon alussa ja säännöllisin väliajoin uudelleen hoidon aikana. Kaikkien potilaiden plasman amikasiinipitoisuuden seuranta suositellaan vahvasti, ja etenkin iäkkäillä, vastasyntyneillä ja liikalihavilla potilailla sekä niillä, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai kystinen fibroosi.

Seerumin amikasiinipitoisuutta pitää seurata toisena tai kolmantena päivänä hoidon aloittamisen jälkeen ja sen jälkeen kaksi kertaa viikossa sekä annosmuutoksen jälkeen (ks. kohta 4.4). Verinäytteitä pitää ottaa antovälin lopussa (pienin pitoisuus) ja 30–90 minuuttia infuusion päättymisen jälkeen (huippupitoisuus). Jos vuorokaudessa annetaan useita annoksia, huippupitoisuus ei saa ylittää 30–35 mikrogrammaa/ml. Pienimmän pitoisuuden pitää olla alle 10 mikrogrammaa/ml. Kerran vuorokaudessa tapahtuvassa annossa on huomioitava seerumin pitoisuuden seuranta koskevat paikalliset ohjeistot.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kaikkien amikasiinia saavien potilaiden munuaisten toimintaa pitää seurata, ja seuranta on pakollista, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa.

Huom.: Amikasiinin antoa kerran vuorokaudessa ei suositella potilaille, joilla on munuaisten toimintaan vaikuttava sairaus (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min).

Jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, ja glomerulusten suodatusnopeus on alle 70 ml/minuutissa, on suositeltavaa pienentää annosta tai pidentää antoväliä, koska amikasiinin voidaan olettaa kertyvän elimistöön. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden latausannos on 7,5 mg/kg amikasiinia. Yksilöllinen antoväli voidaan laskea siten, että se on 9 kertaa seerumin kreatiniinipitoisuus. Jos kreatiniinipitoisuus on esimerkiksi 2 mg/100 ml, suositeltu yksilöllinen annos (7,5 mg/kg) on annettava 2 x 9 = 18 tunnin välein.

Jos potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, ja hänen kreatiniinipuhdistumansa on tiedossa, 12 tunnin välein annettava ylläpitoannos lasketaan seuraavalla kaavalla:

(potilaan kreatiniinipuhdistuma ml/minuutissa ÷ normaali kreatiniinipuhdistuma ml/minuutissa) x 7,5 mg/kg amikasiinia.

Seuraavassa taulukossa esitetyt arvot ovat ohjeellisia:

Kreatiniini- puhdistuma (ml/min)	Amikasiinin vuorokausiannos (mg/kg/vrk)	Amikasiiniannos 12 tunnin aikana 70 kg:n painoiselle potilaalle (mg)
70 – 80	7,6 – 8	266 – 280
60 – 69	6,4 – 7,6	224 – 266
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147
20 – 29	2,1 – 3,1	77 – 112
15 – 19	1,6 – 2,0	56 – 77

Hemodialyysi- tai peritoneaaldialyysihoitoa saaville potilaille annetaan dialyysin lopussa puolet normaalista annoksesta.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt.

Amikasiini erittyy munuaisten kautta, joten munuaisten toiminta on tutkittava aina, kun se on mahdollista, ja annosta on muutettava, jos se on tarkoituksenmukaista.

Liikalihavat potilaat

Amikasiini diffundoituu huonosti rasvakudokseen. Asianmukainen annos voidaan laskea potilaan arvioidun ihannepainon perusteella, johon lisätään 40 % sen ylittävästä määrästä, jolloin saadaan painoon suhteutetun annoksen (mg/kg) määrittämiseen käytettävä paino. Annosmuutos pitää tehdä plasman seurannan perusteella. Maksimiannosta 1,5 g/vrk ei saa ylittää. Hoidon kesto on rajoitettava 7–10 vuorokauteen.

Potilaat, joilla on askitesta

Annosten on oltava suurempia, jotta saavutetaan riittävä pitoisuus seerumissa, sillä suhteellinen jakautuminen solunulkoiseen nestetilään on suurempaa.

Antotapa

Laskimoon.

Amikacin Fresenius Kabi annetaan vain infuusiona laskimoon. Infuusion suositeltu kesto on 30 minuuttia, mutta se voidaan pidentää 60 minuuttiin saakka.

Erityiset suositukset valmisteen antamiseksi pediatrien potilaiden laskimoon

Pediatrialle potilaille annettava laimennettu määrä riippuu potilaan sietämästä amikasiinimäärästä. Liuos pitää tavallisesti antaa 30–60 minuutin kestoisena infuusiona. Imeväisikäisille infuusio annetaan 1–2 tunnin kestoisena.

Jos valmisteen laimentaminen pediatrialle potilaille on suositeltavaa, infuusioliuos valmistetaan lisäämällä haluttu annos samaan määrään (laimennos 1 + 1) johonkin kappaleessa 6.6 mainittua liuotinta, jotta saadaan 0,25-prosenttinen (2,5 mg/ml) amikasiiniliuos (ks. kohta 6.6).

Pitoisuuteen 2,5 mg/ml laimennetun amikasiiniliuksen infuusiotilavuudet:

Annostus mg/kg	Paino												
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg
Laimennettu pitoisuuteen 2,5 mg/ml amikasiinia													
Amikasiinia milligrammoina (mg)													
7,5	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00
10	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00
15	15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00
20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Yliherkkyys muille aminoglykosideille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Valmistetta on annettava varoen, jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa, kuulo- tai tasapainoelinvaurio, neuromuskulaarinen sairaus tai jos potilas on juuri ennen amikasiinihoitoa saanut hoitoa jollakin toisella aminoglykosidilla.

Neuro-/sisäkorvatoksisuus

Aminoglykosideilla hoitoa saavilla potilailla voi esiintyä neurotoksisuutta, joka ilmenee tasapainoelimen ja/tai kummankin korvan kuuloon liittyvänä sisäkorvatoksisuutena.

Aminoglykosidista aiheutuvan sisäkorvatoksisuuden riski on suurempi potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa tai joiden hoito on pidempi kuin 5–7 päivää, vaikka potilas olisi terve. Ensin ilmenee tavallisesti korkeita ääniä koskevaa kuuroutta, joka voidaan todeta vain kuulotutkimuksella.

Kiertohuimausta (vertigo) ja tasapainon menetystä voi ilmetä, mikä voi osoittaa tasapainoelinvaurion. Muita neurotoksisuuden ilmenemismuotoja voivat olla tunnottomuus, ihon kihelmöinti, lihasnykäykset ja kouristukset. Potilailla, joille kehittyy simpukan tai tasapainoelimen vaurio, ei välttämättä ole kahdeksannen aivohermon toksisuuden kehittymisestä varoittavia oireita hoidon aikana, ja lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen voi ilmetä täydellinen tai osittainen kummankin korvan korjautumaton kuurous tai toimintakykyä heikentävää kiertohuimausta. Aminoglykosidista aiheutuva sisäkorvatoksisuus on tavallisesti korjautumatonta.

Amikasiinin käyttöä on harkittava tarkoin, jos potilaalla on aiemmin ollut allergiaa aminoglykosideille tai jos potilaalla saattaa olla aiemmasta munuaistoksisien ja/tai sisäkorvatoksisien lääkeaineiden käytöstä aiheutunut subkliininen munuaisvaurio tai kahdeksannen aivohermon vaurio, sillä toksisuus saattaa olla additiivista.

Amikasiinia voidaan käyttää näille potilaille vain, jos hoidosta saatavat hyödyt ovat lääkärin arvion mukaan sen mahdollisia riskejä suuremmat.

Ototoksisuuden riski on suurentunut potilailla, joilla on mitokondrio-DNA:n mutaatioita (erityisesti nukleotidi 1555 A-G:n substituutio 12S rRNA -geenissä), vaikka aminoglykosidipitoisuus seerumissa on suositellulla tasolla hoidon aikana. Tällaisille potilaille on harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Jos potilaan suvussa on esiintynyt merkittäviä mutaatioita tai aminoglykosidien aiheuttamaa kuuroutta, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja tai geneettistä testausta ennen lääkkeen antamista.

Munuaistoksisuus

Aminoglykosidit ovat mahdollisesti munuaistoksisia. Munuaistoksisuus on plasman huippupitoisuudesta (C_{max}) riippumatonta.

Suosittelua suurempia annoksia ja suositeltua hoidon kestoa pidempään annettaessa aminoglykosidien, amikasiini mukaan lukien, toksiset vaikutukset ovat yleisempiä potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Yli 14 päivää kestävä hoidon turvallisuutta ei ole varmistettu. Muita aminoglykosidien toksisuuden riskiä lisääviä tekijöitä ovat ikääntyminen ja elimistön kuivumistila. Jos potilaalla on munuaisten toimintahäiriön oireita, vuorokausiannosta pitää pienentää ja/tai antoväliä pidentää; munuaisten toimintahäiriön oireita ovat mm. lieriöt virtsassa, leukosyytit tai veren punasolut virtsassa, albuminuria, kreatiniinipuhdistuman väheneminen, virtsan tiheyden väheneminen, hyperatsotemia, kohonnut seerumin kreatiniinipitoisuus ja oliguria. Jos atsotemia lisääntyy tai virtsamäärä vähenee asteittain, hoito on lopetettava.

Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta saattaa olla heikentynyt, mikä ei välttämättä ilmene rutiiniluonteisista seulontakokeista, kuten veren ureatypipitoisuuden tai seerumin kreatiniinipitoisuuden määrittämisestä. Kreatiniinipuhdistuman määrittäminen voi olla hyödyllisempää. Iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminnan seuraaminen aminoglykosidihoidon aikana on erityisen tärkeää.

Potilaiden hyvästä nesteytyksestä on huolehdittava hoidon aikana, ja munuaisten toiminta pitää tutkia hoitoa aloitettaessa, etenkin jos potilaalla on munuaisten vajaatoimintaa. Munuaisten toimintaa pitää seurata tarkoin myös hoidon aikana.

Kuulotutkimuksia suositellaan tehtäväksi toistuvasti, etenkin suuren riskin potilaille.

Amikasiinipitoisuutta seerumissa suositellaan seuraamaan kahdesti viikossa, jos se on mahdollista, jotta vältetään suuret, mahdollisesti toksiset pitoisuudet (ks. kohta 4.2).

Lääkevalmisteen käyttö on lopetettava tai annosta muutettava, jos potilaalla havaitaan sisäkorvatoksisuutta (heitehuimausta, kiertohuimausta, tinnitusta, korvien huminaa ja huonokuuloisuutta) tai munuaistoksisuutta.

Aminoglykosidin inaktivaatio on kliinisesti merkittävää vain potilailla, joilla on vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa. Inaktivaatio voi jatkua määritykseen kerätyissä elimistön nesteissä, jolloin aminoglykosiditulokset ovat virheelliset. Tällaiset näytteet pitää käsitellä asianmukaisesti (määrityksen tekeminen viipymättä, pakastaminen tai beetalaktamaasikäsitely).

Neuromuskulaarinen toksisuus

Aminoglykosidien parenteraalisen injektion, paikallisen käytön tippoina (esim. ortopedinen tai vatsan huuhtelu tai empyeeman paikallinen hoito) sekä suun kautta ottamisen jälkeen on raportoitu hermo-lihassalpausta ja hengityshalvausta. Hengityshalvauksen mahdollisuus pitää ottaa huomioon annettaessa aminoglykosideja minkä tahansa antoreitin kautta, etenkin jos potilas saa anestesia-aineita tai hermo-lihasliitosta salpaavia lääkeaineita (ks. kohta 4.5). Jos hermo-lihassalpaus ilmenee, kalsiumsuolat voivat kumota hengityshalvauksen, mutta hengityksen mekaaninen avustaminen voi olla tarpeen. Suuria amikasiiniannoksia saaneilla koe-eläimillä on todettu hermo-lihassalpausta ja lihassalvauksia.

Aminoglykosidien anto edellyttää äärimmäistä varovaisuutta, jos potilaalla on neuromuskulaarinen sairaus, kuten myasthenia gravis tai parkinsonismi, sillä aminoglykosidit vaikuttavat hermo-lihasliitokseen samalla tavoin kuin kurare, joten ne voivat pahentaa lihasheikkoutta.

Osana kirurgista toimenpidettä paikallisesti annetut aminoglykosidit imeytyvät nopeasti ja lähes täydellisesti (virtsarakkoa lukuun ottamatta). Aminoglykosidivalmisteiden käytössä leikkausalueen huuhteluun (laajuudesta riippumatta) on raportoitu korjautumattoman kuurouden ja munuaisten vajaatoiminnan kehittymistä sekä kuolemia hermo-lihassalpausten seurauksena.

Pediatriset potilaat

Aminoglykosidien käytössä keskosille ja vastasyntyneille imeväisille pitää olla varovainen, koska näiden potilaiden munuaiset ovat epäkypsät, minkä vuoksi näiden vaikuttavien aineiden puoliintumisaika seerumissa pidentyy.

Tämä lääkevalmiste sisältää 177/354/708 mg natriumia per 50/100/200 ml, joka vastaa 8,85/17,7/35,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhdistelmäkäytöstä beetalaktaamiantibioottien kanssa saadaan synergistinen antibakteerinen vaikutus.

Neurotoksisten, sisäkorvatoksisten tai munuaistoksisten aineiden samanaikaista tai peräkkäistä systeemistä tai paikallista käyttöä pitää välttää, sillä additiiviset vaikutukset ovat mahdollisia.

Seuraavat hermo-, sisäkorva- ja/tai munuaistoksiset lääkeaineet voivat lisätä amikasiinin toksisuutta:

- muut aminoglykosidit
- muut infektioiden hoitoon käytettävät kemoterapia-aineet, esim. basitراسiini, amfoterisiini B, kefalosporiinit, vankomysiini, kanamysiini, paromomysiini, polymyksiini-B, kolistiini.
- munuaistoksisuuden ja mahdollisesti sisäkorvatoksisuuden riski lisääntyy, jos aminoglykosideja annetaan yhdessä platinaa sisältävien solunsalpaajien kanssa: karboplatiini (suuret annokset), sisplatiini, oksaliplatiini (etenkin jos potilaalla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa)
- immunosuppressiiviset lääkeaineet: siklosporiini, takrolimuusi
- nopeavaikutteiset diureetit, esim. furosemidi tai etakryynihappo (näistä jo sinänsä aiheutuva elimistön kuivumisesta johtuva toiminnallinen munuaisten vajaatoiminta, mahdollinen sisäkorvatoksinen vaikutus). Seurauksena voi olla korjautumaton kuuroutuminen.

Kun amikasiini yhdistetään mahdollisesti munuais- tai sisäkorvatoksiseen lääkeaineeseen, kuuloa ja munuaisten toimintaa on seurattava erittäin tarkoin. Nopeavaikutteisen diureetin samanaikaisessa käytössä potilaan nesteytystilaa on seurattava.

Amikasiini yhdistelmänä metoksifluraanianestesian kanssa

Aminoglykosidit saattavat voimistaa metoksifluraanin munuaisia vaurioittavaa vaikutusta. Hyvin vaikeat hermosairaudet ovat mahdollisia samanaikaisen käytön yhteydessä.

Amikasiini yhdistelmänä lihasrelaksanttien ja muiden lääkeaineiden kanssa

Amikasiinin samanaikaisessa käytössä lihaksia relaksoivien vaikuttavien aineiden (esim. d-tubokurariini), kuraren tavoin vaikuttavien lääkeaineiden, botuliinitoksiinin, polymyksiiniantibioottien, prokaiinamidin, suurten sitraattia sisältävien verimäärien tai inhalaatioanestesia-ainemäärien (esim. halotaani) kanssa voidaan olettaa, että näiden vaikuttavien aineiden hermo-lihassalpausvaikutus lisääntyy. Leikkauksen yhteydessä nukutuslääkärille on kerrottava tällaisen lääkevalmisteen käytöstä. Kalsiumsuolainjektio saattaa kumota aminoglykosidien aiheuttaman hermo-lihassalpauksen (ks. kohta 4.9).

Seerumissa oleva aktiivisuus saattaa vähentyä, kun aminoglykosidia tai penisilliinityypistä lääkevalmistetta annetaan *in vivo* eri antoreittien kautta.

Aminoglykosidien käyttöön bisfosfonaattien kanssa liittyy lisääntynyt hypokalsemian riski.

Amikasiinisulfaattimuodon reaktiivinen natriumbisulfiittikomponentti saattaa hajottaa samanaikaisesti annetun tiamiinin (B1-vitamiini).

Indometasiini saattaa suurentaa vastasyntyneillä amikasiinipitoisuutta plasmassa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja aminoglykosidien käytöstä raskaana oleville naisille. Aminoglykosidit voivat vahingoittaa sikiötä. Aminoglykosidit läpäisevät istukan, ja raskauden aikana streptomysiiniä saaneiden äitien lapsilla on raportoitu täydellistä, korjautumatonta, kummankin korvan synnynnäistä kuuroutta. Muita aminoglykosideja raskauden aikana saaneiden naisten sikiöillä tai vastasyntyneillä vauvoilla ei ole raportoitu haittavaikutuksia, mutta haittavaikutukset ovat mahdollisia. Jos amikasiinia käytetään raskauden aikana tai potilas tulee raskaaksi tämän lääkevalmisteen käytön aikana, potilaalle on kerrottava sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta.

Amikacin Fresenius Kabi -valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tila vaadi amikasiinihoitoa. Jos hoito katsotaan välttämättömäksi, sen pitää tapahtua lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4).

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö amikasiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Amikacin Fresenius Kabi -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Amikasiinia tulee antaa raskaana oleville naisille ja vastasyntyneille imeväisille vain, jos se on selvästi välttämätöntä, ja vain lääkärin valvonnassa (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

Hiirillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei raportoitu vaikutuksia hedelmällisyyteen eikä sikiötoksisuutta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Jos lääkettä annetaan avohoitopotilaille, ajamisessa ja koneiden käytössä on oltava varovainen mahdollisten haittavaikutusten, kuten tasapainohäiriöiden, vuoksi.

4.8 Haittavaikutukset

Amikasiinilla on tietyissä tilanteissa sisäkorvatoksisia ja/tai munuaistoksisia vaikutuksia. Amikasiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu melko harvoin munuaisten vajaatoimintaa, joka korjaantuu tavallisesti lääkemaalusteen käytön lopettamisen jälkeen.

Tärkeä hoitoa koskeva huomautus:

Munuaisten vajaatoiminta ja neurologisista vaikutuksista aiheutuva kuulon heikkeneminen voidaan suurimmaksi osaksi välttää noudattamalla varotoimia. Munuaisten toiminta sekä kuulo- ja tasapainoasti on tutkittava ennen hoitoa, hoidon aikana ja jälkeen. Riittävä nesteytys ja virtsaneritys on varmistettava. Seuraa vaikuttavan aineen pitoisuutta seerumissa potilailla, joilla on erityinen riski, ja muuta annostusta sen mukaan (ks. kohta 4.2).

Vähintään mahdollisesti hoitoon liittyvät haittavaikutukset luetellaan seuraavassa elinjärjestelmän ja absoluuttisen esiintymistiheyden mukaisesti. Haittavaikutusten esiintyvyyden luokittelussa on käytetty seuraavaa terminologiaa:

- hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

<i>Infektiot:</i>	
Melko harvinainen:	Superinfektio tai (resistenttien mikrobien tai hiivojen kaltaisten sienten) kolonisaatio
<i>Veri ja imukudos:</i>	
Harvinainen:	Anemia, leukopenia, granulositypenia, trombosytopenia, eosinofilia
<i>Immuunijärjestelmä:</i>	
Harvinainen:	Yliherkkyysreaktiot ³
Hyvin harvinainen:	Anafylaktinen sokki
Tuntematon:	Ristiallergia aminoglykosidien välillä
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Harvinainen:	Hypomagnesemia
<i>Hermosto:</i>	
Melko harvinainen:	Heitehuimaus ¹ , kiertoahuimaus ¹
Harvinainen:	Päänsärky, migreeni, parestesiat, vapina
<i>Silmät:</i>	
Melko harvinainen:	Nystagmus ¹
Harvinainen:	Sokeus ⁵ , verkkokalvon infarkti ⁵
<i>Kuulo ja tasapainoelin:</i>	
Melko harvinainen:	Tinnitus ¹ , paine korvissa ¹ , kuulon heikkeneminen ¹
Hyvin harvinainen:	Kuurous ¹
<i>Verisuonisto:</i>	
Harvinainen:	Hypotensio
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>	
Harvinainen:	Hengityselinten toiminnan lamaantuminen ⁴
Hyvin harvinainen:	Hengityshalvaus ⁴
Tuntematon:	Apnea, bronkospasmi

<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Melko harvinainen:	Pahoinvointi ¹
Harvinainen:	Oksentelu
<i>Iho ja ihonalainen kudos:</i>	
Harvinainen:	Ihottuma, eksanteema, kutina, nokkosihottuma (yliherkkyysoireet) ³
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Harvinainen:	Nivelsärky
Hyvin harvinainen:	Hermosto- ja lihassalpaus
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinainen:	Munuaistiehytysvaurio ² , munuaisten vajaatoiminta ²
Hyvin harvinainen:	Toksinen nefropatia, akuutti munuaisten vajaatoiminta
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Harvinainen:	Lääkkeeseen liittyvä kuume ³
<i>Tutkimukset:</i>	
Harvinainen:	Suurentunut aspartaattiaminotransferaasipitoisuus, suurentunut alaniiniaminotransferaasipitoisuus, suurentunut alkalisen fosfataasin pitoisuus (vähäinen ja ohimenevä)

Lisätietoja tietyistä haittavaikutuksista

1. Tällaisia vaikutuksia havaittiin etenkin suositeltua suurempia annoksia käytettäessä, 10:tä päivää pidemmässä hoidossa tai kun annosta ei pienennetty riittävästi potilaille, joilla oli munuaisten toimintahäiriö. Tasapainoelimen häiriöiden alkuvaiheen oireita ovat heitehuimaus, pahoinvointi ja oksentelu. Kliinisessä tutkimuksessa todetaan usein nystagmus. Tasapainoelimen häiriöt ovat lähes aina korjautuvia. Simpukan toimintahäiriön ensimmäisiä oireita ovat usein korkeiden äänten (≥ 4000 Hertsiä) havaitsemiskyvyn häviäminen, joka edeltää kuulonmenetystä, ja todetaan vain kuulontutkimuksessa.
2. Toinen melko harvinainen haittavaikutus on munuaistiehytysvaurio ja munuaisten vajaatoiminta. Munuaisvaurion mekanismiin liittyy lysosomien kertyminen, fosfolipaasin estyminen ja tiehytsolujen nekroosi amikasiinin toistuvan annon jälkeen. Kerran vuorokaudessa tapahtuva anto saattaa pienentää munuaistoksisuuden riskiä. Munuaisvaurio korjautuu vaihtelevassa määrin, mutta se lisää kumuloidumisprosessin riskiä, joka saattaa aiheuttaa tai voimistaa sisäkorvatoksisia vaikutuksia. Seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen, albumiinin, veren puna- ja valkosolujen tai lieriöiden esiintyminen virtsassa, uremia ja oliguria ovat mahdollisia.
3. Harvinaisia haittavaikutuksia ovat yliherkkyysoireet, kuten eksanteema, kutina, nokkosihottuma ja lääkekuume.
4. Harvinaisissa tapauksissa, jos lääkevalmiste annetaan laskimoon liian nopeana infuusiona, hengitystoiminnot voivat lamaantua vakavasti. Tämä voi johtaa yksittäisissä tapauksissa hengityshalvaukseen; tämä riski on olemassa myös, kun amikasiini annetaan yhdistelmänä anestesia-aineiden ja lihasrelaksanttien kanssa (ks. kohta 4.5).
5. Amikasiini ei sovellu annettavaksi lasiaiseen. Amikasiinin lasiaiseen (injektiona silmän sisään) antamisen jälkeen on raportoitu sokeutumista ja verkkokalvon infarkteja.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

4.9 Yliannostus

Yliannostuksesta voi aiheutua munuaistoksisuutta, sisäkorvatoksisuutta tai kuraren kaltainen vaikutus (hermo-lihassalpaus).

Hoito

Yliannoksen tai toksisten reaktioiden yhteydessä amikasiini-infusion antaminen on lopetettava ja aloitettava tehostettu diureesi, jotta amikasiinin poistuminen verestä tarvittaessa nopeutuu. Peritoneaalidialyysistä tai hemodialyysistä voi olla apua amikasiinin poistamiseksi elimistöstä, sillä amikasiini kumuloituu vereen. Hemodialyysi poistaa amikasiinia verestä tehokkaammin kuin peritoneaalidialyysi.

Vastasyntyneille voidaan harkita verenvaihtoa, mutta ennen tähän toimenpiteeseen ryhtymistä on pyydettävä asiantuntijalta neuvoa.

Kalsiumsuoloja voidaan käyttää neutraloimaan kuraretyyppistä vaikutusta. Mekaaninen hengityksen avustaminen saattaa olla tarpeen hengityshalvauksen yhteydessä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset bakteerilääkkeet, aminoglykosidit, muut aminoglykosidit, ATC-koodi: J01GB06

Amikasiini on kanamysiinistä saatava puolisynteettinen aminoglykosidiantibiootti. Se saadaan asyloimalla 2-deoksistreptamiiniosan C-1-aminoryhmä aminohydroksivoihapon avulla.

Vaikutusmekanismi

Amikasiini vaikuttaa estämällä proteiinisynteesiä bakteerin ribosomissa ribosomin RNA:ssa tapahtuvan yhteisvaikutuksen kautta ja sen jälkeen estämällä translaation herkissä mikrobeissa. Tämä saa aikaan bakterisidisen vaikutuksen.

Farmakokinetiikka/farmakodynamiikka

Amikasiinin bakterisidista tehoa ennustava tärkein farmakokineettinen/farmakodynaaminen parametri on seerumin maksimipitoisuuden (C_{max}) ja kyseisen taudinaiheuttajan kasvua estävän pienimmän pitoisuuden (MIC) suhde. C_{max}/MIC -suhteen 8:1 tai 10:1 katsotaan aiheuttavan tehokkaasti bakteerien kuoleman ja bakteerien uudelleenkasvun estymisen.

Amikasiinilla on antibioottinen jälkivaikutus *in vitro* ja *in vivo*. Antibioottisen jälkivaikutuksen vuoksi antoväliä voidaan pidentää, eikä teho useimpiin gramnegatiivisiin bakteereihin tällöin heikkene.

Resistenssin mekanismi(t)

Seuraavat mekanismit voivat aiheuttaa amikasiiniresistenssiä:

- Entsymaattinen inaktivaatio: Aminoglykosidimolekyylien entsyymattinen muuntuminen on vallitsevin resistenssimekanismi. Se tapahtuu pääasiassa plasmidien koodaamien asetyylitransferaasien, fosfotransferaasien tai nukleotidyylitransferaasien välityksellä. Amikasiinin on osoitettu tehoavan useisiin aminoglykosideille resistentteihin kantoihin, koska se kestää aminoglykosidia inaktivoivien entsyymien hajottavan vaikutuksen.

- Vähentynyt pääsy soluihin ja aktiivinen effluksi: Tällaisia resistenssimekanismeja on havaittu *Pseudomonas aeruginosa* -bakteerilla. Tuoreet tiedot osoittavat, että akinetobakteereilla on ilmennyt samankaltainen resistenssimekanismi.
- Kohderakenteen muutokset: Resistenssin syynä on toisinaan havaittu ribosomeissa tapahtunut muuntuminen.

Resistenssin ilmaantuminen hoidon aikana ei ole tavallista. Amikasiinin ja muiden aminoglykosidiantibioottien välillä on osittaista ristiresistenssiä.

Raja-arvot

EUCAST-ohjeiston (v. 10.0, voimassa 1.1.2020 lähtien) mukaan amikasiinin raja-arvot ovat seuraavat:

Mikrobi	EUCAST-raja-arvot* (mg/l)	
	S ≤	R >
Enterobakteerit ¹		
- systeemiset infektiot	8 ²	8 ²
- virtsatieperäiset infektiot	8	8
<i>Pseudomonas</i> -suku		
- systeemiset infektiot	16 ²	16 ²
- virtsatieperäiset infektiot	16	16
Akinetobakteerit		
- systeemiset infektiot	8 ²	8 ²
- virtsatieperäiset infektiot	8	8
Stafylokokit		
- <i>S. aureus</i> ³	8 ²	8 ²
- Koagulaasinegatiiviset stafylokokit ³	8 ²	8 ²
<i>Lajeihin liittyvät raja-arvot</i>	1	1

¹ Raja-arvot eivät koske *Plesiomonas shigelloides* -lajia, sillä aminoglykosidien luontainen aktiivisuus tätä lajia vastaan on vähäinen.

² Systeemisten infektioiden hoitoon aminoglykosideja on käytettävä yhdistelmänä muun aktiivisen hoidon kanssa. Sulkeissa mainittua raja-arvoa / epidemiologista raja-arvoa (ECOFF) voidaan tällöin käyttää erottamaan toisistaan mikrobit, joihin liittyy tai ei liity hankinnaisia resistenssimekanismeja. Sellaisten isolaattien yhteydessä, joihin ei liity resistenssimekanismeja, sisällytä raporttiin kommentti: "Aminoglykosideja annetaan usein yhdistelmänä muiden lääkeaineiden kanssa joko tukemaan aminoglykosidin aktiivisuutta tai laajentamaan hoidon kirjoa. Systeemisissä infektioissa muun aktiivisen hoidon on tuettava aminoglykosidia." Lisätietoja, ks.

http://www.eucast.org/guidance_documents/.

³ Amikasiiniresistenssi määritetään luotettavimmin kanamysiinitestauksella (MIC > 8 mg/l). Vastaavan alueen läpimitta 30 mikrog kanamysiinilevyllä on *S. aureus* -lajin osalta R < 18 mm ja koagulaasinegatiivisten stafylokokkien osalta R < 22 mm.

Amikasiinin aktiivisuuskirjo:

Tiettyjen lajin hankinnainen resistenssi voi vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti, joten tieto paikallisesta resistenssitilanteesta on tarpeen, etenkin vaikeita infektioita hoidettaessa. Asiantuntija-apuun pitää tarvittaessa turvautua, jos paikallinen resistenssitilanne on sellainen, että hoidon teho on ainakin tiettyntyyppisten infektioiden osalta kyseenalainen.

Yleisesti herkät lajit
<i>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> ^o
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>

<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> ^o
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> ^o
<i>Serratia liquefaciens</i> ^o
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> -lajit
Lajit, joiden hankittu resistenssi voi aiheuttaa ongelmia
<i>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Luonnostaan resistentit mikrobit
<i>Aerobiset grampositiiviset mikrobit</i>
Enterokokit
Streptokokit
<i>Aerobiset gramnegatiiviset mikrobit</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaerobiset lajit</i>
<i>Bacteroides</i> -lajit
<i>Prevotella</i> -lajit
<i>Muut mikrobit</i>
<i>Chlamydia</i> -lajit
<i>Chlamydophila</i> -lajit
<i>Mycoplasma</i> -lajit
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

^o Taulukon julkaisuaikana ei ollut ajantasaisia tietoja. Ensisijaisessa kirjallisuudessa, kokoomateoksissa ja hoitosuosituksissa oletettu herkkyys.¹ Eryteisistä potilasryhmistä, esim. kystistä fibroosia sairastavista potilaista, saaduissa isolaateissa resistenssin vallitsevuus on $\geq 10\%$.

Muuta huomioitavaa:

Aminoglykosidit sopivat yhdistettäväksi grampositiivisiin kokkeihin tehoaviin muihin antibiootteihin.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otettaessa amikasiini ei imeydy käytännöllisesti lainkaan, joten se soveltuu vain parenteraaliseen antoon. Huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 1–2 tuntia infuusion jälkeen. Puoliintumisaika seerumissa on 2,2–2,4 tuntia. Puoliintumisaika voidaan olettaa olevan pidempi munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja keskosilla tai vastasyntyneillä imeväisillä. Annettaessa annos 7,5 mg/kg jatkuvana 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon pitoisuus seerumissa on infuusion lopussa 38 mikrog/ml. Annettaessa terveille vapaaehtoisille annos 15 mg/kg jatkuvana 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon pitoisuus seerumissa infuusion lopussa on

noin 77 mikrog/ml, 1 tunnin kuluttua infuusion päättymisen jälkeen 47 mikrog/ml ja 12 tuntia infuusion päättymisen jälkeen 1 mikrog/ml.

Iäkkäillä keskimääräinen kreatiniinipuhdistuma on 64 ml/min, ja annettaessa annos 15 mg/kg 30 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon pitoisuus seerumissa infuusion lopussa on 55 mikrog/ml, 12 tuntia infuusion päättymisen jälkeen 5,4 mikrog/ml ja 24 tuntia infuusion päättymisen jälkeen 1,3 mikrog/ml.

Toistetuilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa ei todettu kumuloitumisvaikutuksia henkilöillä, joiden munuaisten toiminta oli normaali ja jotka olivat saaneet päivittäin kerta-annoksia 15–20 mg/kg.

Jakautuminen

Amikasiinin näennäinen jakautumistilavuus on noin 24 l (28 % kehon painosta). Sitoutumisprosentiksi plasman proteiineihin on määritetty 4–10 %.

Suosittelun annoksen antamisen jälkeen amikasiinin terapeuttisia pitoisuuksia on havaittavissa luustossa, sydämessä, sappirakossa, keuhkokudoksessa, virtsassa, sapessa, keuhkoputkien eritteissä, ysköksessä, interstitiaalinsteessä, pleuranesteessä ja synoviaalinsteessä.

Se diffundoituu riittävästi tulehtuneiden aivokalvojen nesteeseen. Noin 10–20 % pitoisuudesta seerumissa läpäisee terveet aivokalvot, mutta kun aivokalvot ovat tulehtuneet, osuus voi nousta 50 %:iin.

Lääkeaine kumuloituu munuaiskuoreen ja sisäkorvanesteeseen, ja näistä syvistä tiloista se eliminoituu hitaasti.

Amikasiini läpäisee istukkaesteen ja erittyy ihmisen rintamaitoon. Sikiön veressä ja lapsivedessä on havaittu pitoisuuksia 20 %:iin saakka äidin pitoisuuksiin verrattuna.

Biotransformaatio

Amikasiini ei metaboloitu ihmisen elimistössä.

Eliminaatio

Potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, amikasiinin keskimääräinen puhdistuma seerumista on 100 ml/min, ja munuaispuhdistuma on 94 ml/min. Amikasiini eliminoituu siten, että glomerulussuodatus on pääasiainen eliminaatioreitti. Suurin osa tilavuudesta (60–82 %) erittyy ensimmäisten 6 tunnin aikana muuttumattomana aineena virtsaan. Vain hyvin pieni määrä erittyy sappeen. Amikasiiniannoksesta (i.m.) virtsaan muuttumattomana aineena erittyvä määrä potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaali, on 8 tunnin kuluessa 91 % ja 24 tunnin kuluessa 95 %.

Amikasiini voi eliminoitua hemodialyysillä ja vähemmässä määrin peritoneaalidialyysillä. Elimistöstä poistuu dialyysimenetelmästä riippuen 4 tunnin kuluessa 50 % (vaihteluväli 29–81 %) annetusta annoksesta ja 8 tunnin kuluessa 40–80 %.

Pediatriset potilaat:

Tiedot useilla vuorokausiannoksilla tehdyistä tutkimuksista osoittavat, että pitoisuus terveiden imeväisikäisten selkäydinnesteessä on noin 10–20 % pitoisuudesta seerumissa ja että aivokalvoissa pitoisuus voi nousta 50 %:iin.

Anto laskimoon

Vastasyntyneillä ja etenkin keskosilla amikasiinin eliminaatio munuaisten kautta on vähäisempää.

Yhdessä vastasyntyneillä (1–6 päivää syntymän jälkeen) tehdyssä tutkimuksessa vauvat ryhmiteltiin syntymäpainon mukaan (< 2000 g, 2000–3000 g ja > 3000 g). Amikasiinia annettiin lihakseen ja/tai laskimoon annoksena 7,5 mg/kg. Vastasyntyneillä, joiden paino oli > 3000 g, puhdistuma oli 0,84 ml/min/kg ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin 7 tuntia. Tässä ryhmässä alkuvaiheen jakautumistilavuus oli 0,3 ml/kg ja vakaan tilan jakautumistilavuus oli 0,5 mg/kg. Alemman syntymäpainon ryhmissä puhdistuma/kg oli pienempi ja puoliintumisaika oli pidempi. 12 tunnin välein toistetussa annostuksessa missään edellä mainituista ryhmistä ei todettu 5 päivän jälkeen kumuloitumista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneissa tutkimuksissa pääasialliset vaikutukset olivat munuaistoksisuus ja sisäkorvatoksisuus.

Amikasiinilla ei ole tehty mutageenisuutta tai karsinogeenisuutta selvittäviä tutkimuksia.

Lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa amikasiini aiheutti tiineille rotille ja niiden sikiöille annosriippuvaista munuaistoksisuutta, ja hiirten, rottien ja kaniinien jälkeläisillä tehdyissä lisääntymistoksisuutta koskevissa tutkimuksissa havaittiin lisääntyntä sikiökuolleisuutta. Sikiölle saattaa aiheutua sisäkorva- ja munuaisvaurion riski, kuten aminoglykosidiantibioottiryhmän yhteydessä on havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Amikacin Fresenius Kabi on käyttövalmis koostumus, eikä sitä saa sekoittaa mihinkään muihin lääkevalmisteisiin (lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6), vaan se on annettava erillisenä lääkevalmisteena ja suositeltuna annoksina ja antotapoina.

Aminoglykosideja ei saa milloinkaan sekoittaa samaan infuusioliuokseen beetalaktaamiantibioottien (esim. penisilliinit, kefalosporiinit) kanssa, koska se saattaa aiheuttaa yhdistelmän toisen aineen fysikaalis-kemiallisen inaktivaation.

Seuraavien lääkeaineiden tiedetään olevan kemiallisesti yhteensopimattomia: amfoterisiini, klooritiatsidit, erytromysiini, hepariini, nitrofurantoiini, novobiosiini, fenytoiini, sulfadiatsiini, tiopentoni, klooritetrasykliini, B-vitamiini ja C-vitamiini. Amikasiinia ei saa esisekoittaa näiden lääkevalmisteiden kanssa.

Aminoglykosidien ja beetalaktaamiantibioottien sekoittamisen yhteydessä tapahtuva inaktivaatio voi jatkaa myös otettaessa näytteitä seerumin antibioottipitoisuuden määrittämiseksi ja johtaa pitoisuuden huomattavaan aliarviointiin ja siten annostusvirheisiin ja toksisuuden riskiin. Näytteet on käsiteltävä nopeasti ja laitettava jäähän tai niihin on lisättävä beetalaktamaasia.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Käytönaikainen kesto aika (pakkauksen ensimmäisen avaamisen / laimentamisen jälkeen):

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 25 °C:n ja 2-8 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta katsoen valmiste pitää käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla. Säilytysaika ei yleensä saa ylittää 24 tuntia 2-8 °C:ssa, ellei avaamista / laimentamista ole tehty kontrolloidussa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Avatun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Infuusioneste, liuos, on pakattu pientiheyspolyeteenipulloihin, jotka on suljettu korkilla, jossa on sen neulalla puhkaisemisen mahdollistava kumilevy.

Pakkauskoot: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml ja 10 x 200 ml infuusionestettä, liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen antoa, ettei siinä ole havaittavissa hiukkasia eikä värimuutoksia. Vain kirkas liuos, jossa ei ole hiukkasia havaittavissa, voidaan käyttää.

Liuos on annettava steriileillä antovälineillä aseptista tekniikkaa käyttäen. Antolaite on esitäytettävä liuksella, jotta estetään ilman pääsy antolaitteeseen.

Käyttämättä jäävä liuos on hävitettävä.

Käyttämätön valmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Amikacin Fresenius Kabi on yhteensopiva seuraavien infuusioliuosten kanssa:

- Ringerin liuos

- Ringerin laktaattiliuos

- 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioneste

- 5 mg/ml (5 %) glukoosi-injektio liuos

- 10 mg/ml (10 %) glukoosi-injektio liuos

Laimennusohjeet

Jotta haluttua annosta varten saadaan Amikacin Fresenius Kabi -valmisteen pitoisuus 2,5 mg/ml vastaavana tilavuutena (millilitroina) kuin Amikacin Fresenius Kabi -valmisteen pitoisuus 5 mg/ml, valmiste on sekoitettava samaan määrään jotakin yllä mainituista liuksista.

Katso lisätietoja kohdasta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

36119

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.5.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.2.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amikacin Fresenius Kabi 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg amikacin (som sulfat).

En 50 ml injektionsflaska innehåller 250 mg amikacin.

En 100 ml injektionsflaska innehåller 500 mg amikacin.

En 200 ml injektionsflaska innehåller 1000 mg amikacin.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje ml innehåller även 3,54 mg natrium (motsvarande 0,154 mmol natrium).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Infusionsvätska, lösning.

En klar, färglös, vattenlik lösning.

pH: 3,5-5,5

Osmolalitet: 207-330 mOsmol/kg

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1. Terapeutiska indikationer

Amikacin Fresenius Kabi är avsett för att behandla nedanstående allvarliga infektioner hos vuxna och pediatrika patienter (inklusive nyfödda) när andra antibakteriella medel inte är lämpliga (se avsnitt 5.1)

- Nosokomiala nedre luftvägsinfektioner inklusive sjukhusförvärvad pneumoni (HAP) och ventilatorassocierad pneumoni (VAP),
- Komplexerade och återkommande urinvägsinfektioner inklusive pyelonefrit,
- Komplexerade intraabdominella infektioner inklusive peritonit,
- Akuta bakteriella hud- och hudstrukturinfektioner inklusive infekterade brännskador,
- Bakteriell endokardit (endast i kombination med andra antibiotika)

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

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

4.2. Dosering och administreringsätt

Dosering

Amikacin Fresenius Kabi används ofta i kombination med andra lämpliga antibiotika för att täcka in spektrumet av påträffade bakterier vid respektive infektion.

Dosen och användandet av amikacin beror på typen av infektion och patientens status. Hänsyn ska tas till lokala terapeutiska riktlinjer.

Patienter med normal njurfunktion

Vuxna och ungdomar ≥ 12 år (med kroppsvikt över 33 kg):

Den rekommenderade intravenösa dosen för vuxna och ungdomar med normal njurfunktion (kreatininclearance ≥ 50 mg/min) är 15 mg/kg/dag givet antingen som en daglig engångsdos eller delat

i 2 lika stora doser på 7,5 mg/kg var 12:e timme.

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

Spädbarn och barn (4 veckor till 11 år):

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

Nyfödda (0 till 27 dagar):

En initial dos på 10 mg/kg följt av 7,5 mg/kg var 12:e timme (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Prematura spädbarn:

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

Infusionsvolymen till patienter med normal njurfunktion:

Dos mg per kg kroppsvikt		Kroppsvikt												
Amikacin 5 mg/ml														
	2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacin i mg														
7,5	3,75	7,50	15,00	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00	120,00	135,00	150,00	ml
10	5,00	10,00	20,00	25,00	40,00	60,00	80,00	100,00	120,00	140,00	160,00	180,00	200,00	
15	7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	
20	10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	

Precisionen av dosen förbättras om Amikacin 5 mg/ml infusionsvätska, lösning administreras med en infusionspump.

Maximal daglig dos:

Den dagliga dosen av amikacin baseras på kroppsvikt därför kommer även den maximala dosen att baseras på kroppsvikt om det inte finns skäl till något annat.

Vid livshotande infektioner och/eller infektioner orsakade av pseudomonas, acinetobacter eller enterobacter kan dosen höjas till 1,5 g per dag men ska inte administreras i en period längre än 10 dagar och under oavbruten övervakning. En maximal total dos på 15 g för en vuxen får inte överskridas; andra behandlingar med aminoglykosider som givits tidigare måste inkluderas i denna beräkning.

På grund av nödvändigheten för dosjusteringar är daglig engångsdos av amikacin inte rekommenderad till patienter med febril neutropeni, njursvikt.

Behandlingslängd

Den totala behandlingstiden bör begränsas till 7 till 10 dagar, beroende på allvarlighetsgrad på infektionen. Vid allvarliga och komplicerade infektioner, där behandlingstiden med amikacin överstiger 10 dagar, ska lämpligheten av behandling med amikacin utvärderas på nytt, eftersom eventuell fortsatt behandling kräver övervakning av serumnivåerna av amikacin samt av njurfunktion, hörsel och balans.

Patienter med infektioner som orsakats av känsliga patogener bör svara på behandling inom 24 till 48 timmar med rekommenderad dosering. Om kliniskt svar inte sker inom tre till fem dagar ska annan behandling övervägas.

Råd vid övervakning

Njurfunktionsstatus ska utvärderas vid behandlingsstart och regelbundet under behandlingen. Övervakning av koncentrationen amikacin i plasma rekommenderas starkt hos alla patienter, och i synnerhet hos äldre, nyfödda, överviktiga patienter och dem med nedsatt njurfunktion eller cystisk fibros. Amikacinkoncentrationer i serum ska mätas på andra eller tredje dagen efter behandlingsstart och sedan två gånger i veckan samt efter dosförändring (se avsnitt 4.4). Blodprover tas vid slutet av ett dosintervall (dalvärde) och 30 -90 minuter efter infusion (toppkoncentration). För patienter som får flera doser dagligen ska toppkoncentrationer ej överskrida 30-35 µg/ml. Dalkoncentrationen ska vara mindre än 10 µg/ml.

För patienter som får en dos en gång dagligen ska hänsyn tas till lokala riktlinjer för övervakning av serumkoncentrationer.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Njurfunktionen bör övervakas hos alla patienter som får amikacin och är obligatoriskt för dem med nedsatt njurfunktion

OBS: För patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) är en dos amikacin en gång dagligen inte rekommenderat.

Vid nedsatt njurfunktion med en glomerulär filtrationshastighet under 70 ml/min är dosreducering eller längre doseringsintervall att rekommendera då en ackumulering av amikacin annars kan förväntas. För patienter med nedsatt njurfunktion är startdosen amikacin 7,5 mg/kg kroppsvikt. Doseringsintervallet för varje enskild patient är beräknat till 9 gånger kreatininnivån i serum. Om kreatininkoncentrationen är t.ex. 2 mg/100 ml så ska den rekommenderade dosen (7,5 mg/kg kroppsvikt) administreras var 2 x 9 = 18:e timme.

För patienter med kronisk njursvikt och känd kreatininclearance beräknas underhållsdosen som ges var 12:e timme med följande formel:

(patientens kreatininclearance i ml/min ÷ normal kreatininclearance i ml/min) x amikacin 7,5 mg /kg kroppsvikt.

Värdena i följande tabell kan användas för guidning

Kreatinin-clearance	Daglig dos amikacin	Amikacindos var 12:e timme för en patient på 70 kg
[ml/min]	[mg/kg kroppsvikt per dag]	[mg]
70 – 80	7.6 – 8	266 – 280
60 – 69	6.4 – 7.6	224 – 266
50 – 59	5.4 – 6.4	186 – 224
40 – 49	4.2 – 5.4	147 – 186
30 – 39	3.2 – 4.2	112 – 147

20 – 29

2.1 – 3.1

77 – 112

15 – 19

1.6 – 2.0

56 – 77

Patienter som genomgår hemodialys eller peritonealdialys får halva normaldosen vid slutet av dialysen.

Äldre patienter

Hos äldre patienter kan njurfunktionen vara nedsatt.

Eftersom amikacin utsöndras via njurarna måste njurfunktionen utvärderas närhelst det är möjligt och dosen justeras om så är lämpligt.

Överviktiga patienter

Amikacin diffunderar dåligt in i fettvävnad. Den lämpliga dosen kan därför beräknas på patientens uppskattade idealvikt plus 40% av övervikten, som den vikt som ligger till grund för mg/kg.

Dosjusteringar bör göras baserat på övervakning av plasma. Den maximala dosen på 1,5 g per dag får ej överskridas. Behandlingslängden bör begränsas till 7 till 10 dagar.

Patienter med ascites

Högre doser måste administreras för att uppnå adekvata serumkoncentrationer med tanke på den relativt sett större distribueringen i det extracellulära vätskerummet.

Administreringssätt

Endast för intravenös administrering.

Amikacin Fresenius Kabi ska endast administreras via intravenös infusion. Den föredragna tidsperioden är 30 minuter men kan vara upp till 60 min.

Särskilda rekommendationer för intravenös användning till pediatrika patienter

Till pediatrika patienter kommer mängden spädningsvätska som används bero på vilken mängd amikacin patienten tolererar. Lösningen ska normalt ges under 30 till 60 minuter. Spädbarn ska få infusionen under 1 till 2 timmar.

I de fall spädningsvätska är rekommenderat till pediatrika patienter bereds infusionslösningen genom att lägga till önskad dos till samma mängd (1 + 1 spädningsvätska) av en av de spädningsvätskor som nämns i avsnitt 6.6, för att uppnå en 0,25% lösning (2,5 mg/ml) av amikacin (se avsnitt 6.6).

Infusionsvolymerna av den spädda amikacin 2,5 mg/ml lösningen:

Dosering mg per kg kroppsvikt		Kroppsvikt													
		Spädd till Amikacin 2,5 mg/ml													
		2,5 kg	5 kg	10 kg	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg	80 kg	90 kg	100 kg	
Amikacin i mg															
7.5		7,50	15,00	30,00	37,50	60,00	90,00	120,00	150,00	180,00	210,00	240,00	270,00	300,00	ml
10		10,00	20,00	40,00	50,00	80,00	120,00	160,00	200,00	240,00	280,00	320,00	360,00	400,00	
15		15,00	30,00	60,00	75,00	120,00	180,00	240,00	300,00	360,00	420,00	480,00	540,00	600,00	

20	20,00	40,00	80,00	100,00	160,00	240,00	320,00	400,00	480,00	560,00	640,00	720,00	800,00	
----	-------	-------	-------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--

4.3. Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Överkänslighet mot andra aminoglykosidantibiotika.

4.4. Varningar och försiktighet

Försiktighet bör tillämpas hos patienter med njurinsufficiens, hos patienter med hörsel- eller vestibulär skada, hos patienter med neuromuskulära sjukdomar och om patienten behandlats med aminoglykosid precis innan amikacin.

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.

Användandet av amikacin hos patienter med tidigare allergi mot aminoglykosider eller till patienter som kan ha subklinisk skada i njurar eller åttonde kranialnerven inducerat av tidigare behandling med njurtoxiska och/eller ototoxiska medel ska behandlas med försiktighet eftersom toxiciteten kan vara additiv.

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

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

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

Njurtoxicitet

Aminoglykosider är potentiellt nefrotoxiska. Njurtoxicitet är oberoende av den maximala koncentrationen i plasma (C_{max}).

Risken för nefrotoxiska effekter av aminoglykosider, inklusive amikacin, ökar hos patienter med nedsatt njurfunktion, om högre doser än de rekommenderade administreras, och om den rekommenderade längden på läkemedelsbehandling överskrids. Säkerheten för behandling längre än 14 dagar har inte fastställts. Andra faktorer som kan öka risken för toxicitet är hög ålder och dehydrering. En reduktion av den dagliga dosen är nödvändig och/eller doseringsintervallet ökat om tecken på njurfunktionsnedsättning uppträder så som: förekomst av cylindrar, vita eller röda blodkroppar, albuminuri, minskad kreatininclearance, minskad densitet, hyperazotemi, ökad serumkreatinin eller oliguri. Om azotemi ökar eller om en progressiv minskning av urinproduktionen uppträder måste behandlingen stoppas.

Äldre patienter kan ha en nedsatt njurfunktion vilket kanske inte syns i de rutinmässiga screeningtesterna såsom BUN eller serumkreatinin. En bestämning av kreatininclearance kan vara mer användbar. Övervakning av njurfunktionen hos äldre patienter under behandling med aminoglykosider är särskilt viktig.

Patienter bör vara väl hydrerade under behandlingen och njurfunktionen bör utvärderas när behandlingen startas, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion. Njurfunktionen bör också övervakas noga under behandlingen.

Upprepade audiogram bör utföras, särskilt hos högriskpatienter. Om möjligt bör serumkoncentrationer av amikacin övervakas två gånger i veckan för att undvika höga potentiella toxiska nivåer (se avsnitt 4.2).

Tecken på ototoxicitet (yrsel, tinnitus, ringande öron och hörselbortfall) eller nefrotoxicitet kräver utsättning av läkemedlet eller dosjustering.

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).

Neuromuskulär toxicitet

Neuromuskulär blockad och andningsförlamning har rapporterats efter parenteral injektion, topikal 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 uppkommer kan kalciumsalter häva andningsförlamning men mekanisk andningshjälp kan bli nödvändig. I djurstudier sågs neuromuskulära blockader och myopares efter administrering av höga doser av amikacin.

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

Aminoglykosider absorberas snabbt och nästan totalt när de appliceras lokalt i samband med kirurgiska ingrepp (förutom till urinblåsan). Irreversibel dövhet, njursvikt och död på grund av neuromuskulär blockad har rapporterats efter spolning av kirurgiska områden med ett aminoglykosidpreparat (oavsett storlek på området).

Pediatrik population

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

Detta läkemedel innehåller 177/354/708 mg natrium per 50/100/200 ml, motsvarande 8,85/17,7/35,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 gram natrium för vuxna.

4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

En synergistisk antibakteriell effekt uppkommer vid kombination med beta-laktam-antibiotika.

Samtidig eller upprepad användning av andra neurotoxiska, ototoxiska eller nefrotoxiska medel bör undvikas oavsett systemisk eller lokal administrering på grund av risken för additiv effekt. Amikacins toxicitet kan ökas av följande neuro-, oto-, och/eller nefrotoxiska medel:

- Andra aminoglykosidantibiotika
- Andra anti-infektiva kemoterapeutiska medel så som bacitracin, amfotericin B, cefalosporiner, vancomycin, kanamycin, paromomycin, polymyxin B, kolistin

- Risken för nefrototoxicitet och troligen för ototoxicitet ökar när aminoglykosider administreras med platinum cytostatika: carboplatin (vid höga doser), cisplatin, oxaliplatin (i synnerhet vid fall av existerande njurinsufficiens)
- Immunosuppressiva: cyklosporin, takrolimus
- Snabbverkande diuretika som furosemid eller etakrynsyra (funktionell njurinsufficiens på grund av dehydrering, potentiellt ototoxiska medel i sig själva). Irreversibel dövhet kan bli följden.

När amikacin används tillsammans med potentiella nefro- eller ototoxiska medel, måste hörsel och njurfunktion övervakas noga. Vid samtidig användning av ett snabbverkande diuretika bör patientens vätskestatus övervakas.

Amikacin/metoxyfluran anestesi

Aminoglykosider kan öka den njurskadande effekten av metoxyfluran. Vid samtidig användning kan extremt allvarliga neuropatier uppkomma.

Amikacin/muskelavslappande och andra medel

Vid samtidig användning av amikacin och muskelavslappande läkemedel (t.ex. d-tubokurarin), kurarehöjande medel, botulinum toxin, polymyxin antibiotika, procainamid, stora transfusioner av citrat-antikoagulerat blod eller inhalerad anestesi (t.ex. halotan) måste man vara beredd på att den neuromuskulära blockaden av dessa substanser kan öka. Vid eventuella operationer måste anestesiläkaren vara informerad om att detta läkemedel används. Kalciumsalter kan häva neuromuskulär blockad uppkommen av aminoglykosider (se avsnitt 4.9).

En reduktion av serumaktivitet kan uppkomma när en aminoglykosid eller ett läkemedel av penicillintyp administreras *in vivo* via olika vägar.

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

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

Indometacin kan öka plasmakoncentrationen av amikacin hos nyfödda.

4.6. Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsat med data om användning av aminoglykosider under graviditet. Aminoglykosider kan påverka utvecklingen av embryot/fostret i livmodern. Aminoglykosider passerar moderkakan och det har förekommit många rapporter om total, icke-reversibel, bilateral medfödd dövhet hos barn vars mödrar fått streptomycin under graviditeten. Trots att negativa effekter på foster eller nyfödda inte har rapporterats hos gravida kvinnor som behandlats med andra aminoglykosider, föreligger det risk för skada. Om amikacin används under graviditet eller om patienten blir gravid under behandling med detta läkemedel, ska patienten få kännedom om eventuella risker för fostret. Amikacin ska inte ges under graviditet om inte det kliniska tillståndet hos kvinnan kräver behandling med amikacin. Om behandling anses nödvändig ska det endast ges under medicinsk övervakning (se avsnitt 4.4).

Amning

Det är okänt om amikacin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen baserat på fördelarna med amning för barnet kontra fördelarna med behandlingen för kvinnan.

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

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 kring effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts.

Vid administrering till patienter i öppen vård rekommenderas försiktighet då förekomsten av vissa biverkningar som balansrubbnings kan påverka förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8. Biverkningar

Under vissa förhållanden visar amikacin ototoxiska och/eller nefrotoxiska effekter. Nedsatt njurfunktion är sällsynt hos patienter som behandlas med amikacin och nedsättningen är reversibel vid utsättning av produkten.

Viktigt vid behandling:

Nedsatt njurfunktion och hörsel på grund av neurologiska effekter kan till största delen undvikas genom övervakning och förebyggande åtgärder. Kontrollera njurfunktion samt hörsel och balans före, under och efter behandling. Upprätthåll adekvata vätskenivåer och urinproduktion. Övervaka serumkoncentrationen hos riskpatienter och justera dosen därefter (se avsnitt 4.2).

Möjliga relaterade biverkningar av behandlingen listas nedan enligt organsystem och frekvens. Frekvensen för de biverkningar som listas nedan definieras med följande grupperingar:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

<i>Infektioner och infestationer:</i>	
Mindre vanliga:	Superinfektion eller kolonisering (med resistent bakterier eller jästsvampar)
<i>Blodet och lymfsystemet:</i>	
Sällsynta:	anemi, leukopeni, granulocytopeni, trombocytopeni, eosinofili
<i>Immunsystemet:</i>	
Sällsynta:	Överkänslighetsreaktioner ³
Mycket sällsynta:	Anafylaktisk chock
Ingen känd frekvens:	Kors-allergi mellan aminoglykosider
<i>Metabolism och nutrition:</i>	
Sällsynta:	Hypomagnesemi
<i>Centrala och perifera nervsystemet:</i>	
Mindre vanliga:	Yrsel ¹ , balansrubbnings ¹
Sällsynta:	Huvudvärk, migrän, parestesi, tremor
<i>Ögon:</i>	
Mindre vanliga:	Nystagmus ¹
Sällsynta:	Blindhet ⁵ , retinal infarkt ⁵
<i>Öron och balansorgan:</i>	
Mindre vanliga:	Tinnitus ¹ , tryck i öronen ¹ , nedsatt hörsel ¹
Mycket sällsynta:	Dövhet ¹
<i>Blodkärl:</i>	

Sällsynta:	Hypotoni
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i>	
Sällsynta:	Andningsdepression ⁴
Mycket sällsynt:	Förlamning av andningssystemet ⁴
Ingen känd frekvens:	Apné, bronkospasm
<i>Magtarmkanalen:</i>	
Mindre vanliga:	Illamående ¹
Sällsynta:	Kräkningar
<i>Hud och subkutan vävnad:</i>	
Sällsynta:	Hudutslag, exantem, pruritus, urtikaria (överkänslighetsreaktioner ³)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv:</i>	
Sällsynta:	Artralgi
Mycket sällsynta:	Neuromuskulär blockad
<i>Njurar och urinvägar:</i>	
Mindre vanliga:	Skador på njurtubuli ² , nedsatt njurfunktion ²
Mycket sällsynta:	Nefrotoxicitet, akut njursvikt
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i>	
Sällsynta:	Läkemedelutlöst feber ³
<i>Undersökningar:</i>	
Sällsynta:	Förhöjt aspartat aminotransferas, förhöjt alanin aminotransferas, förhöjt alkaliskt fosfat (lindrigt och övergående)

Beskrivning av utvalda biverkningar

- (1) Dessa effekter sågs i synnerhet när de rekommenderade doseringsnivåerna överskreds, vid behandling längre än 10 dagar, eller när dosen inte sänkts tillräckligt för patienter med nedsatt njurfunktion. De första symtomen på störningar i balanssystemet är yrsel, illamående och kräkningar. Den kliniska undersökningen visar ofta på nystagmus. Störningar på balanssystemet är reversibla i de allra flesta fall. De första symtomen på dysfunktion i hörselsystemet inkluderar ofta bortfall av de höga tonerna ($\geq 4,000$ Hertz) som föregår hörselnedsättning och endast upptäcks med audiometri.
- (2) En annan mindre vanlig biverkning är skador på njurtubuli med nedsatt njurfunktion. Mekanismen bakom njurskadorna involverar ackumulering i lysosomerna, inhibering av fosfolipas och nekros i tubulicellerna efter upprepad administrering av amikacin. En daglig engångsdos kan minska risken för nefrotoxicitet. Njurskadorna är reversibelt till varierande grad men förvärrar risken för ackumulering vilket kan orsaka eller förvärra de ototoxiska effekterna. En ökning av serumkreatinin, förekomsten av albumin, röda och vita blodkroppar eller cylindrar i urinen, uremi och oliguri är möjligt.
- (3) Sällsynta biverkningar är överkänslighetsreaktioner som exantem, klåda, nässelutslag och läkemedelutlöst feber.
- (4) I sällsynta fall, om den intravenösa infusionen av läkemedlet sker för snabbt, kan de respiratoriska funktionerna bli allvarligt undertryckta. I isolerade fall kan detta leda till förlamning av andningssystemet; den risken finns även när amikacin administreras i kombination med anestesi och muskelavslappande medel (se avsnitt 4.5).
- (5) Amikacin är inte anpassad för intravitreal användning. Blindhet och retinal infarkt har rapporterats efter intravitreal administrering (injektion i ögat) av amikacin.

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
FI-00034 Fimea

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka nefrotoxicitet, ototoxicitet eller kurareliknande effekt (neuromuskulär blockad).

Behandling

I fall av överdosering eller toxiska reaktioner så måste infusionen av amikacin stoppas och urindrivande medel kan behöva ges för att påskynda elimineringen av amikacin från blodet. Peritonealdialys eller hemodialys kan hjälpa för att eliminera amikacin som ackumulerats i blodet. Hemodialys är mer effektivt än peritonealdialys för att avlägsna amikacin från blodet.

Hos nyfödda kan en blodtransfusion övervägas, dock behöver expertråd sökas innan den typen av åtgärd sätts in.

Det finns indikation på att kalciumsalter kan neutralisera kurare-effekten. Mekanisk ventilering kan komma att bli nödvändig vid förlamning av andningssystemet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibakteriella medel för systemiskt bruk; antibakteriella aminoglykosider, övriga aminoglykosider, ATC-kod: J01GB06

Amikacin är ett semisyntetiskt aminoglykosidantibiotikum härlett från kanamycin. Det har framställts genom acylering med en amino-hydroxysmörtsyra vid C-1 aminogruppen av 2-deoxystreptamin-delen.

Verkningsmekanism

Amikacin verkar genom inhibering av proteinsyntesen hos bakteriens ribosom genom interaktion med ribosomalt RNS och efterföljande inhibering av transkribering hos känsliga mikrober. Detta resulterar i en bakteriedödande verkan.

PK/PD

Den viktigaste PK/PD parametern för att förutspå den bakteriedödande effekten av amikacin är kvoten mellan maximal serumkoncentration (C_{max}) och minimal inhibitorisk koncentration (MIC) för patogenen. En C_{max}/MIC kvot på 8:1 eller 10:1 anses ge en effektiv bakteriedödande effekt och förhindra återväxt av bakterierna.

Amikacin visar en post-antibiotisk effekt *in vitro* och *in vivo*. Den post-antibiotiska effekten tillåter doseringsintervallet att förlängas utan att tappa effektiviteten mot de flesta Gram-negativa bakterier.

Resistensmekanismer

Resistens mot amikacin kan bero på följande mekanismer:

- Enzymatisk inaktivering: Enzymatisk modifiering av aminoglykosidmolekyler är den vanligaste resistensmekanismen. Acetyltransferaser, fosfotransferaser eller

nukleotidyltransferaser är ansvariga för detta, av vilka de flesta är plasmidkodade. Amikacin har visat sig effektivt mot många aminoglykosid-resistenta stammar då det är stabilt mot aminoglykosidinaktiverande enzymer.

- Reducerad penetration och aktiv efflux: Dessa resistensmekanismer återfinns i *Pseudomonas aeruginosa*. Nya uppgifter tyder på att även *Acinetobacter* spp har utvecklat liknande resistensmekanismer.
- Förändring av målstrukturen: Modifieringar inom ribosomerna är endast delvis orsaken till resistens.

Utveckling av resistens under pågående behandling är ovanligt. Det finns partiell korsresistens mellan amikacin och andra aminoglykosidantibiotika.

Tröskelvärden

Enligt EUCAST (v. 10.0, giltig från 2020-01-01), gäller följande gränsvärden för amikacin:

Organism	EUCAST Tröskelvärden*	
	Känslighet ≤	Resistens > (mg/l)
<i>Enterobacteriales</i> ¹		
- systemiska infektioner	8 ²	8 ²
- infektioner från urinvägarna	8	8
<i>Pseudomonas</i> spp.		
- systemiska infektioner	16 ²	16 ²
- infektioner från urinvägarna	16	16
<i>Acinetobacter</i> spp.		
- systemiska infektioner	8 ²	8 ²
- infektioner från urinvägarna	8	8
<i>Staphylococcus</i> spp.		
- <i>S. aureus</i> ³	8 ²	8 ²
- Coagulase-negativa staphylococci ³	8 ²	8 ²
<i>Icke arts specifika tröskelvärden</i>	1	1

¹ Tröskelvärden gäller inte för *Plesiomonas shigelloides* då aminoglykosider har låg reell inverkan på dessa arter.

² För systemiska infektioner måste aminoglykosider användas i kombination med annan aktiv behandling. I dessa fall kan tröskelvärdet/ECOFF i tabellen användas för att skilja på patogener med och utan förvärvad resistensmekanism. För isolat utan resistensmekanism inkluderas denna kommentar i rapporten: ”Aminoglykosider ges oftast i kombination med andra läkemedel, antingen för att förstärka aminoglykosidens aktivitet eller för att bredda behandlingens spektrum. Vid systemiska infektioner måste aminoglykosiden stödjas av en annan aktiv behandling.” För mer information se http://www.eucast.org/guidance_documents/.

³ Resistens mot amikacin säkerställs bäst genom test med kanamycin (MIC > 8 mg/l). Den korresponderande zondiametern för kanamycin 30 µg-skivan är R<18 mm för *S. aureus* och R<22 mm för koagulasnegativa stafylokocker.

Spektrum för amikacins aktivitet:

Förekomsten av förvärvad resistens kan variera på olika platser och vid olika tidpunkter hos enskilda arter och lokal information om resistenssituationen är önskvärt, särskilt för behandlingen av svåra infektioner. Om nödvändigt ska expertrådgivning sökas om den lokala resistenssituationen gör att effekten av amikacin kan ifrågasättas för åtminstone någon typ av infektion.

Vanligtvis känsliga arter

<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
--

<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i> [°]
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i> [°]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica (Enteritis-Salmonellen)</i> [°]
<i>Serratia liquefaciens</i> [°]
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella</i> spp.
Arter där förvärvad resistens kan vara ett problem
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Naturligt resistenta arter
<i>Aeroba grampositiva mikroorganismer</i>
<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus</i> spp.
<i>Aeroba gramnegativa mikroorganismer</i>
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Anaeroba mikroorganismer</i>
<i>Bacteroides</i> spp.
<i>Prevotella</i> spp.
Övriga mikroorganismer
<i>Chlamydia</i> spp.
<i>Chlamydomonas</i> spp.
<i>Mycoplasma</i> spp.
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

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

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

Övrig information:

Aminoglykosider är lämpliga att kombinera med annan antibiotika mot grampositiva cocci.

5.2. Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Vid oral administrering absorberas praktiskt taget ingen amikacin; läkemedlet kan endast tillföras genom parenteral administrering. Maximal serumkoncentration uppnås efter 1 – 2 timmar efter

infusion. Halveringstiden är 2,2 – 2,4 timmar. En längre halveringstid kan förväntas hos patienter med njursvikt och hos för tidigt födda eller nyfödda spädbarn.

Administrering av en dos på 7,5 mg/kg genom intravenös infusion under 30 minuter resulterar i en serumkoncentration på 38 µg/ml efter avslutad infusion. Hos friska frivilliga resulterade en administrering av en dos på 15 mg/kg genom intravenös infusion under 30 minuter i en serumkoncentration på cirka 77 µg/ml efter avslutad infusion och 47 µg/ml samt 1 µg/ml 1 respektive 12 timmar efter avslutad infusion.

Hos äldre med en genomsnittlig kreatininclearance på 64 ml/min gav en 30-minuters infusion på 15 mg/kg en serumkoncentration på 55 µg/ml efter avslutad infusion och 5,4 µg/ml samt 1,3 µg/ml 12 respektive 24 timmar efter avslutad infusion.

I ett flertal dosstudier har ingen ackumuleringseffekt kunnat påvisas hos personer med normal njurfunktion då de fått dagliga engångsdoser på mellan 15 och 20 mg/kg.

Distribution

Den uppenbara distributionsvolymen för amikacin är uppskattningsvis 24 liter (28% av kroppsvikten). Plasmaproteinbindningsgraden har bestämts till 4% – 10%.

Efter administrering av den rekommenderade dosen sågs terapeutiska nivåer av amikacin i skelettet, hjärtat, gallblåsan, lungvävnad, urinen, gallan, bronkialsekret, sputum, interstitialvätska, pleuravätska och synovialvätska.

Det diffunderar tillräcklig mängd in till vätskan vid inflammerade hjärnhinnor. Uppskattningsvis passerar mellan 10% till 20 % av serumkoncentrationen genom friska hjärnhinnor, och för inflammerade hjärnhinnor kan denna siffra stiga till 50%.

Substansen ackumuleras i njurbarken och i vätska i innerörat och från dessa platser elimineras mängden långsamt.

Amikacin passerar genom placentabariären och utsöndras i bröstmjölken. Koncentrationer uppemot 20% av de som uppmätts hos modern har uppmätts i fosters blod och i fostervatten.

Biotransformation

Amikacin metaboliseras inte i människokroppen.

Eliminering

Patienter med normal njurfunktion har i snitt ett kreatininclearance på 100 ml/min och ett njurclearance på 94 ml/min. Amikacin elimineras till största del genom glomerulär filtrering. Större delen av volymen (60% – 82%) utsöndras oförändrad i urinen inom de första 6 timmarna. Endast mycket små mängder utsöndras i gallan. Hos patienter med normal njurfunktion utsöndras 91% och 95% av amikacindosen (i.m) oförändrad inom 8 respektive 24 timmar. Amikacin kan elimineras genom hemodialys och i en långsammare takt genom peritonealdialys. Beroende på dialysmetod så kan 50% (spann mellan 29%-81%) eller 40% - 80% av den administrerade dosen avlägsnas inom 4 respektive 8 timmar.

Pediatrika patienter

Data från ett flertal prövningar med dagliga doser visar att koncentrationen i ryggmärgsvätska hos normala spädbarn är uppskattningsvis 10% till 20% av serumkoncentrationen och kan nå upp till 50% vid meningit.

Intravenös användning

Hos spädbarn, och speciellt hos för tidigt födda barn, är elimineringsförmågan via njurarna reducerad.

I en enskild studie av nyfödda (1-6 dagar gamla) som grupperades efter födelsevikt (<2000, 2000-3000 och >3000 g) administrerades 7,5 mg/kg amikacin intramuskulärt och/eller intravenöst. Clearance hos spädbarn >3000 g var 0,84 ml/min/kg och den terminala halveringstiden var runt 7 timmar. För denna grupp var den initiala distributionsvolymen och distributionsvolymen vid steady state 0,3 ml/kg respektive 0,5 ml/kg. För grupperna med en lägre födelsevikt var clearance per kg lägre och halveringstiden längre. Upprepad dosering var 12:e timme visade inte någon ackumulerande effekt efter 5 dagar hos någon av grupperna.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxicitetsstudier med upprepad dosering var huvudeffekten nefrotoxicitet och ototoxicitet.

Inga studier av amikacins mutagena eller cancerogena effekter har utförts.

I studier av reproduktionstoxicitet orsakade amikacin en dosrelaterad nefrotoxicitet hos dräktiga råttor och deras foster, och studier av reproduktionstoxicitet hos avkomma till möss, råttor och kaniner visade på ökade antal döda foster. Det finns en potentiell risk för skador på inneröra och njurar hos foster som även har observerats för denna klass av aminoglykosidantibiotika.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Natiumklorid

Saltsyra (för pH-justering)

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

6.2. Inkompatibiliteter

Amikacin Fresenius Kabi är en lösning som är färdig att användas och ska inte blandas med andra läkemedel (förutom de som är listade i avsnitt 6.6), utan måste administreras separat enligt den rekommenderade dosen och administreringsvägen.

Under inga omständigheter får aminoglykosider blandas i en infusionslösning tillsammans med beta-laktamantibiotika (t.ex. penicilliner, cefalosporiner), då detta kan medföra en kemisk-fysikalisk inaktivering av kombinationspartnern.

Kemisk inkompatibilitet är känd för amfotericin, klortiazider, erytromycin, heparin, nitrofurantoin, novobiocin, fenytoin, sulfadiazin, tiopenton, klortetracyklin, vitamin B och vitamin C. Amikacin får inte blandas med någon av dessa läkemedel.

Inaktiveringen när aminoglykosider och beta-laktamantibiotika blandas kan också kvarstå när prover tas för att mäta serumnivåerna av antibiotika och kan därmed leda till en betydande underskattning av resultatet, med felaktig dos och risk för toxicitet som följd. Prover måste hanteras snabbt och placeras i is eller så bör beta-laktas adderas.

6.3. Hållbarhet

3 år

Hållbarhet vid användning (efter första öppnandet/spädning):

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning har visats i 24 timmar vid 25 °C och 2-8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska produkten användas omedelbart. Om produkten inte användas omedelbart, är förvaringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och dessa ska normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C, såvida inte öppnande/spädning har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För hållbarhet efter första öppnande/spädning se avsnitt 6.3.

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Infusionslösningen tillhandahålls i flaskor av lågdensitetspolyeten förslutna med ett lock innehållande en gummiskiva som möjliggör insättning av nålen.

Förpackningsstorlekar: 10 x 50 ml, 10 x 100 ml och 10 x 200 ml infusionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6. Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt efter partiklar och missfärgningar före administrering.

Lösningen ska endast användas om den är klar och fri från partiklar.

Lösningen ska administreras med steriliserad utrustning och genom en aseptisk teknik. Utrustningen bör grundas med lösningen för att undvika att luft kommer in i systemet.

Lösning som inte använts ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar

Amikacin Fresenius Kabi är kompatibel med följande infusionslösningar:

- Ringerlösning
- Ringerlösning med laktat
- Natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion
- Glukoslösning 5 mg/ml (5 %) för injektion
- Glukoslösning 10 mg/ml (10 %) för injektion

Instruktioner för spädning

För att erhålla en amikacinkoncentration av 2,5 mg/ml behöver önskad dos av Amikacin 5 mg/ml blandas med identisk mängd (i ml) av någon av de ovan listade infusionsvätskorna.

För ytterligare information se avsnitt 4.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36119

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29.5.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.2.2024