

 26. juli 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amikacin "Macure", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

31582

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amikacin "Macure"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml injektionsvæske, opløsning indeholder amikacinsulfat svarende til 250 mg amikacin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Natriummetabisulfit (E 223)

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning.

Injektionsvæsken er en klar, farveløs til lysegul opløsning med en pH-værdi på 4,5.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Alvorlige infektioner, der starter i lungerne, urinvejene eller tarmen. Intraabdominale infektioner. Endokarditis. Initial behandling af infektioner hos patienter med neutropeni. Amikacin "Macure" er indiceret til behandling af voksne, børn, nyfødte og for tidligt fødte børn.

Der skal tages højde for officielle retningslinjer om korrekt brug af antibakterielle stoffer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosis skal tilpasses den enkelte på basis af kropsvægt og nyrefunktion, og serumkoncentrationen skal overvåges regelmæssigt.

Doseringen og brugen af amikacin afhænger navnlig af typen af infektion og patientens status. Lokal terapeutisk vejledning skal tages i betragtning.

Amikacin anvendes almindeligvis i kombination med andre hensigtsmæssige antibiotika til dækning af det bakterielle spektrum, der ses ved den respektive infektion.

Det anbefales på det kraftigste at monitorere plasmakoncentrationen af amikacin hos alle patienter og navnlig hos ældre, nyfødte, overvægtige patienter og patienter med nedsat nyrefunktion eller cystisk fibrose.

Status for nyrefunktion skal vurderes ved måling af serumkreatininkoncentrationen eller ved at beregne den endogene kreatinineliminationsværdi. BUN (urinkvælstof) test er langt mindre pålidelig til dette formål. Nyrefunktionen bør vurderes regelmæssigt under behandlingen.

Amikacin "Macure" kan gives intramuskulært eller intravenøst i samme dosis. Ved intravenøs indgift tilsættes dosis til en passende infusionsopløsning (se pkt. 6.6) og indgives som en infusion over en periode på 30-60 minutter.

Amikacin "Macure" må ikke blandes med andre lægemidler, men skal indgives separat i overensstemmelse med den anbefalede dosis og administrationsvej.

*Særlige anbefalinger til intravenøs indgift til børn:*

Hos pædiatriske patienter afhænger mængden af diluent af den mængde amikacin, som tolereres af patienten. Opløsningen skal normalt indgives over en periode på 30-60 minutter. Spædbørn bør få infusionen over 1-2 timer.

*Voksne og børn over 12 år:*

Den anbefalede intramuskulære eller intravenøse dosering til voksne og unge med normal nyrefunktion (kreatininclearance ≥ 50 ml/min) er 15 mg/kg/dag, hvilket kan administreres som en enkelt daglig dosis eller deles i to lige store doser, dvs. 7,5 mg/kg hver 12. time. Den samlede daglige dosis må ikke overstige 1,5 g. Ved endokarditis og til patienter med febril neutropeni bør doseringen ske to gange dagligt, da der ikke foreligger tilstrækkelige data til at understøtte dosering en gang dagligt.

*Børn på 4 uger til 12 år:*

Den anbefalede intramuskulære eller intravenøse (langsom intravenøs infusion) dosis hos børn med normal nyrefunktion er 15-20 mg/kg/dag, som kan administreres som 15-20 mg/kg, en gang dagligt eller som 7,5 mg/kg hver 12. time. Ved endokarditis og til patienter med febril neutropeni bør doseringen ske to gange dagligt, da der ikke foreligger tilstrækkelige data til at understøtte dosering en gang dagligt.

*Nyfødte:*

En initial begyndelsesdosis på 10 mg/kg efterfulgt af 7,5 mg/kg hver 12. time (se pkt. 4.4 og 5.2).

*For tidligt fødte børn:*

Den anbefalede dosis hos for tidligt fødte børn er 7,5 mg/kg hver 12. time (se pkt. 4.4 og 5.2).

Den sædvanlige behandlingsvarighed er 7-10 dage. Den samlede daglige dosis til begge administrationsveje må ikke overstige 15-20 mg/kg/dag. Ved svære og komplicerede infektioner, hvor der overvejes behandling i mere end 10 dage, skal brugen af Amikacin "Macure" revurderes, og hvis behandlingen fortsætter, skal nyrefunktion, hørelse og vestibulærfunktion monitoreres samt niveauet af amikacin i blodet.

Hvis der ikke ses klinisk respons inden for 3-5 dage, skal behandlingen stoppes, og antibiotikasensitiviteten for den kausale organisme kontrolleres igen. Den manglende respons kan skyldes resistens hos organismen eller forekomst af septisk fokus, der kræver kirurgisk drænage.

Sikkerheden ved behandling i mere end 14 dage er ikke fastlagt.

Ved endokarditis og til febrile patienter med neutropeni bør doseringen ske to gange dagligt, da der ikke foreligger tilstrækkelige data til at understøtte dosering en gang dagligt.

*Endokarditis:*

Ved endokarditis forårsaget af *Enterococcus faecalis* eller alpha streptococcus, skal Amikacin "Macure" kombineres med andre antibiotika i overensstemmelse med lokale retningslinjer og specifikke/regionale resistensmønstre.

Ved endokarditis forårsaget af staphylococci skal Amikacin "Macure" kombineres med isoxazolylpenicillin.

*Patienter med neutropeni:*

Ved behandlingen af patienter med neutropeni skal Amikacin "Macure" kombineres med piperacillin og tazobactam eller med andre tilsvarende antibiotika i henhold til lokale retningslinjer.

Amikacin anvendes almindeligvis i kombination med andre hensigtsmæssige antibiotika til dækning af det bakterielle spektrum, der ses ved den respektive infektion.

Doseringen og brugen af amikacin afhænger navnlig af typen af infektion og patientens status. Lokal terapeutisk vejledning skal tages i betragtning.

Ved systemiske infektioner forårsaget af *Pseudomonas aeruginosa* kan Amikacin "Macure" kombineres med et betalaktamantibiotikum, der er effektivt mod *Pseudomonas aeruginosa*.

**Nedsat nyrefunktion**

Der skal foretages en vurdering af nyrefunktionen ved starten af behandlingen, og der skal ske en revurdering med regelmæssige mellemrum under behandlingen.

I tilfælde af nedsat nyrefunktion er det især vigtigt, at serumkoncentrationen af amikacin monitoreres regelmæssigt.

Da amikacin hovedsageligt elimineres via nyrerne gennem glomerulær filtration, afhænger eliminationshastigheden af patientens nyrefunktion, og den anbefalede daglige dosis skal derfor justeres i forhold til nyrefunktionen. Hvis nyrefunktionen er forringet, og dosis ikke reduceres, og/eller intervallerne mellem doserne ikke øges, kan der opnås unormalt høje og muligvis toksiske koncentrationer i blod og væv som følge af akkumulation. Graden af nedsat nyrefunktion skal kontrolleres ved bestemmelse af serumkreatinin eller kreatininclearance.

Da effekten af aminoglykosider er korreleret til Cmax (se pkt. 5.1), får alle patienter initialt normal dosis (15 mg/kg kropsvægt). Hos patienter med mild til moderat nedsat nyrefunktion er doseringsintervallet baseret på den laveste værdi, se *Behandlingskontrol*. Der foreligger ingen data for anbefalinger til gentagen dosering til patienter med svær nedsat nyrefunktion, dvs. tilstrækkelig lav værdi opnås ikke inden for 48 timer.

*Hæmodialyse:*

Dokumentationen for dosering til patienter i hæmodialyse er utilstrækkelig. Den dosis, der almindeligvis anvendes, er 5 mg/kg kropsvægt, som gives efter hver dialysesession.

*Peritonealdialyse:*

Patienter i peritonealdialyse to gange ugentlig gives 5 mg/kg kropsvægt efter hver dialyse. Patienter i peritonealdialyse hver anden dag gives 5 mg/kg efter første dialyse og 2,5 mg/kg efter hver følgende dialyse.

*Behandlingskontrol:*

Koncentrationen af amikacin i serum skal kontrolleres for at sikre et terapeutisk men ikke for højt niveau. Det anbefales, at der tages serumprøver i løbet af den anden dag af behandlingen og derefter regelmæssigt 2-3 gange om ugen under behandlingen. Den laveste værdi (lige før næste dosis) må ikke overstige 10 mikrogram/ml. En progressiv stigning i den laveste værdi indikerer en pågående akkumulering, hvorved doseringsintervallet skal forlænges.

Amikacin er som andre aminoglykosider potentielt nefrotoksisk og ototoksisk. Nyrefunktion, hørelse og balance skal, hvis det er muligt, kontrolleres regelmæssigt under behandlingen med amikacin. Det er uhyre vigtigt at følge dosisanbefalingerne og holde patienten godt hydreret.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere overfølsomhedsreaktioner eller alvorlige toksiske reaktioner over for aminoglykosider kan være en kontraindikation for brugen af aminoglykosider på grund af kendt krydsallergi hos patienter over for lægemidler i denne klasse.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med eksisterende nyreinsufficiens, eksisterende høreskade eller vestibulær skade. Patienter i behandling med parenterale aminoglykosider bør være under nøje klinisk observation på grund af den potentielle ototoksicitet og nefrotoksicitet i forbindelse med behandlingen. Sikkerheden ved behandlingsperioder på over 14 dage er ikke fastlagt.

**Neuro-/ototoksicitet**

Der kan forekomme neurotoksicitet, der manifesterer sig som vestibulær og/eller bilateral ototoksicitet, hos patienter i behandling med aminoglykosider. **Risikoen ved aminoglykosid-induceret ototoksicitet er højere hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter, hvor behandlingen er forlænget over 5-7 dage, selv hos raske patienter.** Ofte forekommer døvhed ved høje frekvenser først og kan kun opdages ved en audiometrisk test. Der kan forekomme svimmelhed, som kan være tegn på vestibulær skade. Andre tegn på neurotoksicitet kan omfatte følelsesløshed, prikkende fornemmelse i huden, muskelsammentrækninger og krampe. Patienter, der udvikler cochlear eller vestibulær skade har muligvis ikke symptomer under behandlingen, der advarer dem om udviklingen af toksicitet på 8. kranienerve. Der kan forekomme total eller delvis irreversibel bilateral døvhed eller invaliderede svimmelhed efter seponering af lægemidlet. Aminoglykosid-induceret ototoksicitet er sædvanligvis irreversibel.

Der er øget risiko for ototoksicitet hos patienter med mitokondrielle DNA-mutationer (navnlig substitution af nukleotid 1555 A til G i 12S-rRNA-genet), selvom serumkoncentrationerne af aminoglykosider ligger inden for det anbefalede område under behandlingen. Alternative behandlingsmuligheder bør overvejes hos sådanne patienter.

Hos patienter med familieanamnese med relevante mutationer eller døvhed forårsaget af aminoglykosider bør alternative behandlinger eller genetiske test før administration overvejes.

**Neuromuskulær toksicitet**

Der er rapporteret neuromuskulær blokade og respirationslammelse efter parenteral injektion, topisk instillation (som ved ortopædisk og abdominal udskylning eller ved lokal behandling af empyem) og efter oral anvendelse af aminoglykosider. Risikoen for respirationslammelse bør overvejes for aminoglykosider uanset administrationsvej, navnlig hos patienter der får anæstetika eller neuromuskulære blokerende midler (se pkt. 4.5). Hvis der forekommer neuromuskulær blokering, kan calciumsalte reversere respirations­lammelsen, men mekanisk respirationshjælp kan være nødvendig.

Der er påvist neuromuskulær blokering og muskellammelse hos forsøgsdyr, der fik høje doser amikacin.

Aminoglykosider bør anvendes med forsigtighed hos patienter med muskellidelser såsom Myasthenia gravis og Parkinsons sygdom, eftersom disse lægemidler kan forværre muskelsvaghed på grund af deres potentielle kurare-lignende effekt på den neuromuskulære forbindelse.

**Nyretoksicitet**

Aminoglykosider er potentielt nefrotoksiske. Nyretoksicitet er uafhængig af den maksimale koncentration i plasma (Cmax). **Risikoen for nefrotoksicitet er større hos patienter med nedsat nyrefunktion og hos patienter i behandling med højere doser eller hos patienter, hvis behandling er forlænget.**

Patienterne bør være velhydrerede under behandlingen, og nyrefunktionen bør vurderes ved de sædvanlige metoder før opstart af behandling og dagligt under behandlingen. Det er nødvendigt at reducere dosis, hvis der er tegn på nedsat nyrefunktion, f.eks. cylindre i urinen, hvide eller røde blodlegemer, albuminuri, nedsat kreatininclearance, nedsat vægtfylde, øget BUN (urinkvælstof), serumkreatinin eller oliguri. Hvis azotemi øges, eller hvis der forekommer en progressiv mindskelse i urinproduktion, skal behandlingen stoppes.

Ældre patienter kan have nedsat nyrefunktion, som muligvis ikke ses ved rutinemæssige screeningstest såsom BUN (urinkvælstof) eller serumkreatinin. Det kan være mere nyttigt at bestemme kreatininclearance. Det er især vigtigt at monitorere nyrefunktionen hos ældre patienter under behandlingen med aminoglykosider.

Nyrefunktion og funktion i 8. kranienerve skal monitoreres nøje, navnlig hos patienter med kendt eller mistænkt nedsat nyrefunktion ved begyndelsen af behandlingen samt hos patienter, hvis nyrefunktion initialt er normal, men som udvikler tegn på nedsat nyrefunktion under behandlingen. Serumkoncentrationen af amikacin skal monitoreres (når det er muligt) for at sikre et tilstrækkeligt niveau og for at undgå potentielt toksiske niveauer. Urinen skal undersøges for nedsat vægtfylde, øget proteinudskillelse og for forekomst af celler eller cylindre. BUN (urinkvælstof), serumkreatinin eller kreatininclearance skal måles med regelmæssige mellemrum. Der bør udføres gentagne audiogrammer (hvis det er muligt), navnlig for patienter med høj risiko. Hvis der er tegn på ototoksicitet (svimmelhed, tinnitus, ringen for ørerne og høretab) eller nefrotoksicitet, skal lægemidlet seponeres, eller dosis justeres.

Samtidig og/eller efterfølgende oral eller topisk brug af andre neurotoksiske eller nefrotoksiske produkter skal undgås. Andre faktorer, der kan øge risikoen for toksicitet, er høj alder og dehydrering.

Inaktivering af aminoglykosider er kun klinisk signifikant hos patienter med svært nedsat nyrefunktion. Inaktivering kan fortsætte i prøver af kropsvæske, der indsamles til analyse, hvilket resulterer i unøjagtige aminoglykosidaflæsninger. Sådanne prøver skal håndteres korrekt (analyseres straks, fryses eller behandles med beta-laktamase).

Diarré/pseudomembranøs colitis forårsaget af *Clostridium difficile* forekommer. Patienter med diarré skal derfor monitoreres nøje.

**Allergiske reaktioner**

Amikacin "Macure" indeholder natriummetabisulfit, der kan forårsage allergilignende reaktioner, inklusive anafylaktiske symptomer og livstruende mindre alvorlige astmatiske episoder hos visse modtagelige personer. Den samlede forekomst af sulfitsensitivitet hos den almindelige befolkning er usædvanlig og sandsynligvis lav. Sulfitsensitivitet ses hyppigere hos astmatikere end hos ikke-astmatikere.

**Andet**

Aminoglykosider er hurtigt og næsten fuldstændigt absorberet, når de anvendes topisk, undtagen til urinblæren, i forbindelse med kirurgiske procedurer. Der er rapporteret irreversibel døvhed, nyresvigt og dødsfald som følge af neuromuskulær blokering efter udskylning af både små og store operationsområder med et aminoglykosidpræparat.

Som med andre antibiotika kan brugen af amikacin resultere i overvækst af ikke-påvirkelige organismer. Hvis dette sker, skal der sættes ind med passende behandling.

Aminoglykosider skal anvendes med forsigtighed hos præmature og nyfødte spædbørn som følge af nyrernes umodenhed hos disse patienter, hvilket resulterer i en forlængelse af disse lægemidlers halveringstid.

Der er rapporteret makulært infarkt, der til tider fører til permanent synstab, efter intravitreal administration (injektion i øjet) af amikacin.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige "natriumfrit".

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Samtidig eller gentagen anvendelse af andre neurotoksiske, ototoksiske eller nefrotoksiske stoffer, navnlig bacitracin, cisplatin, amphotericin B, ciclosporin, tacrolimus, cefaloridin, paromomycin, viomycin, polymyxin B, colistin, vancomycin eller andre aminoglykosider skal undgås både systemisk og topisk på grund af den potentielle additive effekt. Der er rapporteret øget nefrotoksicitet efter samtidig parenteral administration af aminoglykosidantibiotika og cefalosporiner. Samtidig anvendelse af cefalosporin kan give falsk høje serumkreatininbestemmelser.

Samtidig anvendelse af amikacinsulfatinjektioner med kraftige diuretika (etakrynsyre eller furosemid) skal undgås, da diuretika i sig selv forårsager ototoksicitet. Derudover kan intravenøs administration af diuretika forstærke aminoglykosidtoksiciteten ved at ændre antibiotikakoncentrationen i serum og væv.

Der kan også forekommen er reduktion i serumaktivitet, når en aminoglykosid eller et lægemiddel af penicillintypen gives *in vivo* ad forskellige administrationsveje.

Der er øget risiko for hypokalcæmi, når aminoglykosider administreres sammen med bisfosfonater.

Der er øget risiko for nefrotoksicitet og muligvis ototoksicitet, når aminoglykosider administreres sammen med platinforbindelser.

Samtidigt administreret thiamin (vitamin B1) kan nedbrydes af den reaktive natriumbisulfitkomponent i amikacinsulfatformuleringen.

Indomethacin kan øge plasmakoncentrationen af amikacin hos nyfødte.

Hos patienter, som får anæstetika, muskelafslappende lægemidler såsom succinylcholin decamethonium, atracurium, rocuronium, vecuronium eller hos patienter, der får massive transfusioner af citrat-antikoaguleret blod, kan der forekomme respirationsdepression.

Visse antibiotika kan i sjældne tilfælde reducere effekten af orale kontraceptiva ved at indvirke på den bakterielle hydrolyse af steroidkonjugat i tarmen og dermed reabsorptionen af det ukonjugerede steroid. Dermed skulle plasmaniveauet af det aktive steroid mindskes. Denne usædvanlige interaktion bør indtræffe hos kvinder med høj udskillelse af steroidkonjugater via galden. Denne interaktion er ikke rapporteret for amikacin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

*Graviditet*

Amikacin bør kun gives til gravide og nyfødte, hvis det er absolut nødvendigt og skal ske under lægetilsyn (se pkt. 4.4).

Der er begrænsede data om brugen af aminoglykosider under graviditet. Aminoglykosider kan skade fosteret. Aminoglykosider passerer moderkagen, og der er rapporteret total, irreversibel, bilateral medfødt døvhed hos børn, hvis mødre fik streptomycin under graviditeten. Selv om der ikke er rapporteret bivirkninger på fostre eller nyfødte hos gravide i behandling med andre aminoglykosider, foreligger der en risiko for skader. Hvis amikacin bruges under graviditet, eller hvis patienten bliver gravid, mens vedkommende tager dette lægemiddel, skal patienten informeres om den mulige risiko for fosteret.

*Amning*

Det vides ikke, om amikacin udskilles i modermælken. Der skal træffes beslutning om, hvorvidt det er amningen eller behandlingen, der skal afbrydes.

*Fertilitet*

Der er i studier af reproduktionstoksicitet udført på mus og rotter ikke rapporteret effekt på fertilitet eller fostertoksicitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Som følge af forekomsten af visse bivirkninger (se pkt. 4.8) kan evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner være nedsat.

**4.8 Bivirkninger**

Alle aminoglykosider kan fremkalde ototoksicitet, nyretoksicitet og neuromuskulær blokering. Disse toksiciteter forekommer oftere hos patienter med nedsat nyrefunktion, hos patienter i behandling med andre ototoksiske eller nefrotoksiske lægemidler og hos patienter i behandling i længere perioder og/eller med højere doser end anbefalet (se pkt. 4.4).

Nedenstående liste er opstillet efter systemorganklasse, foretrukken MedDRA-term og hyppighed ved hjælp af følgende frekvenskategorier: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100, < 1/10), ikke almindelig (≥1/1.000, < 1/100), sjælden (≥1/10.000, < 1/1.000), meget sjælden (<1/10.000) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **MedDRA-term** |
| *Infektioner og parasitære sygdomme* | Ikke almindelig | Superinfektioner eller kolonisering med resistente bakterier eller gæra |
| *Blod og lymfesystem* | Sjælden | Anæmi, eosinofili, leukopeni, trombocytopeni |
| *Immunsystemet* | Ikke kendt | Anafylaktisk respons (anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chok og anafylaktoid reaktion), overfølsomhed |
| *Metabolisme og ernæring* | Sjælden | Hypomagnesiæmi |
| *Nervesystemet* | Almindelig | Svimmelhed |
| Sjælden | Rystena, paræstesia, hovedpine, problemer med balancena |
| Ikke kendt | Akut muskellammelsea |
| *Øjne* | Sjælden | Blindhedb, retinalt infarktb |
| *Øre og labyrint* | Almindelig | Vestibulær effekt med kvalme |
| Sjælden | Tinnitusa, nedsat hørelsea |
| Ikke kendt | Døvheda, neurosensorisk døvhed |
| *Vaskulære sygdomme* | Sjælden | Hypotension |
| *Luftveje, thorax og**mediastinum* | Ikke kendt | Apnø, bronkospasme |
| *Mave-tarm-kanalen* | Ikke almindelig | Kvalme, opkastning |
| *Lever og galdeveje* | Ikke almindelig | Forhøjet transaminase |
| *Hud og subkutane væv* | Ikke almindelig | Udslæt |
| Sjælden | Urticaria, pruritus,  |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | Sjælden | Artralgi, muskelsammentrækningera |
| *Nyrer og urinveje* | Almindelig | Proteinuri, forhøjet urinstof |
| Sjælden | Oliguria, forhøjet kreatinin i blodeta, albuminuria, azotemia, røde og hvide blodlegemer i urinena,  |
| Ikke kendt | Akut nyresvigt, toksisk nefropati, celler i urinena |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | Sjælden | Pyreksi |

a Se pkt. 4.4.

b Amikacin er ikke beregnet til intravitreal anvendelse. Der er rapporteret blindhed og retinalt infarkt efter intravitreal administration (injektion i øjet) af amikacin.

Der er rapporteret tilfælde af hud- og slimhindereaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, om end sammenhængen er uklar.

Ændringer i nyrefunktion er sædvanligvis reversible ved seponering af lægemidlet.

Toksiske virkninger på 8. kranienerve kan resultere i høretab, tab af balance osv. Amikacin påvirker primært hørefunktionen. Cochlear skade omfatter døvhed ved høje frekvenser og forekommer sædvanligvis, før der kan påvises klinisk høretab ved en audiometrisk test (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende monitorering af risk/benefit-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosering er der generel risiko for nefro-, oto- og neurotoksiske (neuromuskulær blokering) reaktioner. Neuromuskulær blokering med respirationsstop kræver passende behandling, inklusive anvendelse af ioniseret calcium (f.eks. gluconat eller lactobionat i en 10-20 % opløsning) (se pkt. 4.4). I tilfælde af en overdosis eller toksisk reaktion hjælper peritoneal dialyse eller hæmodialyse til fjernelse af amikacin fra blodet. Amikacinniveauet reduceres også ved fortsat arteriovenøs hæmofiltration. Hos nyfødte kan der også overvejes udskiftningstransfusion.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Antibakterielle aminoglykosider. ATC-kode:
J 01 GB 06.

Amikacin er en semisyntetisk aminoglykosid, der virker ved at hæmme bakteriernes proteinsyntese. Stoffet har baktericid effekt.

Antibakterielt spektrum

|  |  |
| --- | --- |
| Følsomme | *Staphylococcus aureus* og koagulasnegative stafylokokker*Haemophilus influenzae**E coli*, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Proteus,ProvidenciaAcinetobacterPseudomonasSalmonella og Shigella |
| Resistente | Streptococci, pneumococci og enterococciMeningococcus*Burkholderia cepacia* og *Stenotrophomonas maltophilia**Legionella*Anaerobe bakterier, herunder Bacteroides og *Clostridium difficile*Chlamydia og Mycoplasma |

Resistens forekommer (1-10 %) hos *Pseudomonas aeruginosa* og er almindelige (> 10 %) hos koagulasnegative stafylokokker.

I kombination med et betalaktamantibiotikum opnås ofte en synergisk effekt mod størstedelen af bakterier, inklusive streptokokker og enterokokker.

Krydsresistens forekommer mellem aminoglykosiderne.

Resistenssituationen varierer geografisk, og oplysninger om lokale resistensforhold bør indhentes via et lokalt mikrobiologisk laboratorium.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Amikacin absorberes hurtigt efter intramuskulær administration. Intramuskulære doser på 250 mg og 500 mg resulterer i maksimale koncentrationer på henholdsvis ca. 12 mikrogram/ml og ca. 21 mikrogram/ml efter en time. Efter 10 timer er serumkoncentrationen henholdsvis ca. 0,3 mikrogram/ml og ca. 2,1 mikrogram/ml.

En dosis på 500 mg (7,5 mg/kg) administreret som en intravenøs infusion over en periode på 30 minutter resulterer i en gennemsnitlig højeste serumkoncentration på 38 mikrogram/ml umiddelbart efter infusion og 30 minutter efter afsluttet infusion en koncentration på 24 mikrogram/ml. Efter infusion på 15 mg/kg er de tilsvarende koncentrationer henholdsvis 77 mikrogram/ml og 47 mikrogram/ml.

Proteinbindingen af amikacin er lav. Afhængigt af den anvendte metode varierer værdien fra 0 til 11 %.

Distributionsvolumen er ca. 24 liter hos en voksen eller ca. 28 % af kropsvægten.

Amikacin distribueres hurtigt til forskellige væv efter parenteral administration. Amikacin passerer over i cerebrospinalvæske i små mængder ved intakt hjernehinde, mens blod-hjerne-barrieren nemmere penetreres i tilfælde af meningitis. Der sker ingen akkumulering ved gentagen dosis.

Amikacin metaboliseres ikke og udskilles i aktiv form næsten fuldstændigt ved glomerulær filtration. Ved normal nyrefunktion er halveringstiden ca. 2 timer og 92 % af en given dosis udskilles uændret med urinen inden for 8 timer og 98 % inden for 24 timer. I tilfælde af nedsat nyrefunktion er udskillelsen signifikant forsinket.

Data fra forsøg med flere daglige doser viser, at niveauet af rygmarvsvæske hos normale børn er ca. 10 til 20 % af serumkoncentrationen og kan nå op på 50 % ved meningitis.

*Intramuskulær og intravenøs administration:*

Hos nyfødte og navnlig for tidligt fødte børn er den renale elimination af amikacin reduceret.

I et forsøg med nyfødte (1-6 dage gamle) grupperet i henhold til fødselsvægt (<2.000, 2.000-3.000 og >3.000g). Amikacin blev administreret intramuskulært og/eller intravenøst i en dosis 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 gruppe var den initiale distributionsvolumen og distributionsvolumen ved steady state henholdsvis 0,3 ml/kg og 0,5 mg/kg. I grupperne med lavere fødselsvægt var clearance/kg lavere og halveringstiden længere. Gentagen dosering hver 12. time i alle ovennævnte grupper viste ikke akkumulering efter 5 dage.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Der er rapporteret neuromuskulær blokering hos forsøgsdyr efter høje doser (se pkt. 4.4).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Natriumcitrat (E 331)

Natriummetabisulfit (E 223)

Svovlsyre (E 513)

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Aminoglykosider og penicillin kan inaktivere hinanden *in vitro*, hvilket indebærer tab af antibakteriel aktivitet.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Efter fortynding i 0,9 % natriumklorid og 5 % glukoseopløsninger er der påvist kemisk og fysisk brugsstabilitet i 24 timer ved 2-8 °C (køleskab) og ved stuetemperatur (25°C).

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet bruges omgående. Hvis det ikke bruges straks, er brugsopbevaringstiden og -betingelserne før brug brugerens ansvar.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Klare hætteglas af type I glas med butylgummiprop og aluminiumsforsegling i æsker med pakker med hver 1 hætteglas.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Før intravenøs infusion tilsættes 500 mg amikacin til 100-200 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) eller glukose 50 mg/ml (5 %) opløsning til infusion.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Macure Pharma ApS

Hejrevej 39

2400 København NV

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

62523

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

3. juli 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

26. juli 2023