

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Biklin 250 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amikasiinisulfaatti vastaten 250 mg/ml amikasiinia.
2 ml:aa injektionestettä sisältää 500 mg amikasiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.
Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Antibakteeriaineiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on huomioitava.

Vaikeat gramnegatiivisten bakteerien, erityisesti *Pseudomonas*-bakteerin, aiheuttamat infektiot. Stafylokokkien ja gramnegatiivisten bakteerien aiheuttamat sekainfektiot. Vaikeat infektiot, joiden etiologia on tuntematon, jolloin amikasiinia tulee käyttää yhdessä penisilliinin tai muun sopivan antibiootin kanssa.

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että amikasiini on tehokas seuraavien infektioiden hoidossa: bakteremia, vaikeat hengitystieinfektiot (esim. pneumonia), meningiitti, intra-abdominaaliset infektiot (esim. peritoniitti), komplisoituneet virtsatieinfektiot, iho- ja pehmytkudosinfektiot, luu- ja nivelinfektiot, palovammat ja postoperatiiviset infektiot.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus määrätään yksilöllisesti painon ja munuaisten toiminnan mukaan.

Munuaistoiminnan tila on arvioitava joko määrittämällä seerumin kreatiinipitoisuus tai laskemalla endogeenisen kreatiniinin puhdistuma. Veren ureatyyppi (BUN) ei ole tähän tarkoitukseen läheskään yhtä luotettava mittari. Munuaistoimintaa on arvioitava uudelleen säännöllisesti hoidon aikana.

Seerumin amikasiinipitoisuudet on määritettävä, jotta saadaan riittävä, mutta ei liiallinen pitoisuus. Seeruminäytteet tulisi ottaa toisena hoitopäivänä ja sen jälkeen säännöllisesti 2–3 kertaa viikossa hoidon ajan. Näytteet otetaan juuri ennen injektiota ja tunnin kuluttua injektioista. Pitoisuus ei saisi olla yli 10 mikrog/ml ennen injektiota eikä yli 35 mikrog/ml sen jälkeen.

Biklin voidaan antaa lihakseen tai laskimoon. Useimmissa tapauksissa suositellaan lihaksensisäistä antoa, mutta hengenvaarallisissa infektioiden, tai mikäli intramuskulaarinen injektio ei ole mahdollinen, voidaan käyttää laskimonsisäistä antoreittiä.

Amikasiinia ei saa ennen antoa sekoittaa muiden lääkkeiden kanssa vaan se on annettava niistä erillään annos- ja antoreittisuosituksen mukaan.

Laskimonsisäinen anto

Annokset ovat samat kuin suositellut annokset lihaksensisäisesti annettuina. Biklin lisätään sopivaan infuusionesteeseen ja annetaan 30–60 minuutin aikana.

Normaali hoitoaika on 7–10 päivää. Antoreitistä riippumatta kokonaisvuorokausiannos ei saa olla yli 15–20 mg/kg/vrk. Jos harkitaan vaikean ja komplisoituneen infektion hoidon pidentämistä yli 10 vuorokauteen, amikasiinisulfaatti-injektioliuoksen käyttö on uudelleen arvioitava, ja jos sen käyttöä jatketaan, munuaisten, kuulon ja sisäkorvan toimintaa sekä seerumin amikasiinipitoisuuksia on seurattava.

Hoitoa ei yleensä tule jatkaa yli 10:tä päivää. Yli 14 päivää kestävä hoidon turvallisuutta ei ole vahvistettu. Ellei kliinistä vastetta saavuteta 3–5 päivän kuluessa, hoito on lopetettava ja taudinaiheuttajamikrobin antibioottiherkkyys on määritettävä uudelleen. Jos hoito ei tehoa infektiin, syynä voi olla mikrobin vastustuskyky tai kirurgista dreneerausta edellyttävät septiset pesäkkeet. On harkittava muita hoitovaihtoehtoja.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset: Suositeltu lihaksensisäinen tai laskimonsisäinen annos aikuisille ja nuorille, joilla on normaali munuaistoiminta (kreatiniinipuhdistuma ≥ 50 ml/min), on 15 mg/kg/vrk, joka voidaan antaa kerta-annoksena tai jaettuna kahteen yhtä suureen annokseen, eli 7,5 mg/kg 12 tunnin välein. Kokonaisvuorokausiannos aikuisilla ei saa ylittää 1,5 g:aa. Potilaille, joilla on endokardiitti tai neutropeniaan liittyvä kuume, on annosteltava kaksi kertaa päivässä, koska kerta-annosta tukevaa tietoa ei ole riittävästi.

Pediatriset potilaat

Yli 4 viikon ikäiset ja alle 12-vuotiaat lapset: Suositeltu lihaksensisäinen tai laskimonsisäinen (hidas laskimonsisäinen infuusio) annos lapsille, joilla normaali munuaistoiminta on 15–20 mg/kg/vrk, joka voidaan antaa 15–20 mg/kg kerran vuorokaudessa tai 7,5 mg/kg 12 tunnin välein. Potilaille, joilla on endokardiitti tai neutropeniaan liittyvä kuume, on annosteltava kaksi kertaa päivässä, koska kerta-annosta tukevaa tietoa ei ole riittävästi.

Vastasyntyneet: Aloitetaan latausannoksella 10 mg/kg, jonka jälkeen annetaan 7,5 mg/kg 12 tunnin välein (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Erityissuositukset laskimonsisäiseen antoon: Lapsipotilailla liuottimen määrä riippuu potilaan sietämästä amikasiinimäärästä. Liuos annetaan normaalisti infuusiona 30–60 minuutin aikana. Imeväisikäisille pitää infuusio antaa 1–2 tunnin aikana.

Potilaat, joiden munuaistoiminta on heikentynyt

Amikasiinin suositeltua kokonaisvuorokausiannosta ei tulisi antaa yhtenä päivittäisenä kerta-annoksena potilaalle, jonka munuaistoiminta on heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min), koska tällaisen potilaan altistus amikasiinin suurille jäämätasoisuuksille on pitkittynyt. Jäljempänä on annettu ohjeet annostuksen muuttamisesta tällaiselle potilaalle.

Jos munuaistoiminnaltaan heikentyneelle potilaalle annetaan tätä lääkevalmistetta tavanomaisesti kahdesti tai kolmesti vuorokaudessa, seerumin amikasiinipitoisuutta olisi mahdollisuuksien mukaan seurattava asianmukaisin määrittelysin. Munuaistoiminnaltaan heikentyneen potilaan annostusta on muutettava joko antamalla hänelle normaali annos pidennetyin antovälein tai normaalia pienempi annos kiintein antovälein.

Nämä molemmat annostusohjelmat perustuvat potilaan kreatiniinipuhdistumaan tai seerumin kreatiniinipitoisuuteen, koska näiden on todettu korreloivan aminoglykosidien puoliintumisaikoihin

potilailla, joiden munuaistoiminta on vähentynyt. Potilasta on tarkkailtava näiden annostusohjelmien aikana tiiviisti sekä kliinisesti että laboratoriotutkimuksin, ja annostusohjelmia on muutettava tarpeen mukaan. Annostusta on muutettava myös dialyysihoidokertojen yhteydessä.

Normaali annos pidennetyin antovälein: Jos potilaan kreatiniinipuhdistumaa ei tiedetä mutta potilaan tila on vakaa, voidaan normaalin kerta-annoksen (7,5 mg x 2/vrk munuaistoiminnaltaan normaalille potilaalle) antoväli (h) laskea kertomalla seerumin kreatiniiniarvo yhdeksällä. Jos seerumin kreatiniinipitoisuus on siis esimerkiksi 2 mg/100 ml, suositellun kerta-annoksen (7,5 mg/kg) antoväli on 18 tuntia.

Tavallista pienempi annos kiintein antovälein: Jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt mutta amikasiinisulfaatti-injektioliuos halutaan antaa kiintein antovälein, annosta on pienennettävä. Tällöin seerumin amikasiinipitoisuus on määritettävä annostarkkuuden varmistamiseksi ja seerumin liian suuren amikasiinipitoisuuden välttämiseksi. Jos seerumin amikasiinipitoisuutta ei tiedetä mutta potilaan tila on vakaa, munuaistoiminnan heikentymisastetta voidaan annostuspäätöksen tueksi arvioida nopeimmin seerumin kreatiniini- ja kreatiniinipuhdistumamäärittäyksin.

Hoito aloitetaan antamalla normaali annos 7,5 mg/kg latausannoksena. Tämä on sama annos kuin normaali suositusannos, joka lasketaan munuaistoiminnaltaan normaalille potilaalle edellä kuvatulla tavalla.

12 tunnin välein annettavan ylläpitoannoksen suuruus määritetään pienentämällä latausannosta suhteessa potilaan pienentyneeseen kreatiniinipuhdistumaan:

$$\text{Ylläpitoannos 12 tunnin välein} = \frac{(\text{havaittu CrCl [ml/min]} \times \text{laskettu latausannos [mg]})}{\text{normaali CrCl [ml/min]}}$$

(CrCl = kreatiniinipuhdistuma)

Silloin kun vakaan tilan seerumin kreatiniiniarvo tiedetään, 12 tunnin välein annettavan ylläpitoannoksen suuruus voidaan vaihtoehtoisesti määrittää suurpiirteisesti jakamalla normaali suositusannos potilaan seerumin kreatiniiniarvolla.

Tässä mainittuja annostusohjelmia ei ole tarkoitettu jäykiksi suosituksiksi vaan suuntaa antaviksi annostusohjeiksi silloin, kun seerumin amikasiinipitoisuutta ei pystytä mittaamaan.

Hemodialyysi: 5 mg/kg jokaisen dialyysikerran jälkeen.

Peritoneaalidialyysi: Peritoneaalidialyysia kahdesti viikossa saaville potilaille 5 mg/kg jokaisen dialyysikerran jälkeen. Peritoneaalidialyysia joka toinen päivä saaville potilaille 5 mg/kg ensimmäisen dialyysikerran jälkeen ja 2,5 mg/kg seuraavien dialyysikertojen jälkeen.

Muut antoreitit

0,25 %:n vahvuista amikasiiniliuosta (2,5 mg/ml) voidaan käyttää pleura- ja absessionteloiden, peritoneumin ja aivokammioiden huuhteluun.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (amikasiini) tai apuaineille. Aikaisemmat vakavat toksiset reaktiot aminoglykosideille saattavat kontraindisoida minkä tahansa aminoglykosidin käytön, koska potilailla tiedetään esiintyvän ristiallergiaa tämän ryhmän lääkkeille. *Myasthenia gravis*.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on ennestään joko munuaisten vajaatoiminta tai kuulo- tai sisäkorvavaurio. Muiden aminoglykosidien tapaan amikasiini voi olla nefrotoksinen, ototoksinen ja neurotoksinen. Munuaistoimintaa, kuuloa ja tasapainoa tulee seurata mahdollisuuksien mukaan

säännöllisesti hoidon aikana. On otettava huomioon, että toksisuus voi olla kumulatiivista.

Mahdolliset yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa, ks. kohta 4.5.

Neuro-/ototoksisuus

Aminoglykosidihoitoa saavilla voi ilmetä neurotoksisuutta, joka ilmenee sisäkorvan ja/tai molempien korvien kuuloon liittyvänä toksisuutena. **Aminoglykosidien aiheuttaman ototoksisuuden riski on suurentunut, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, annos on suuri tai hoito kestää pitkään.** Potilas menettää yleensä ensin kykynsä kuulla korkeita ääniä, mikä voidaan todeta vain kuulonmittauksessa. Potilaalla voi ilmetä kiertoHuimausta, joka saattaa viitata sisäkorvavaurioon. Neurotoksisuus voi ilmetä myös puutumisena, ihon kihelmöintinä, lihasten nytkähtelyä ja kouristuksina. Aminoglykosidien aiheuttaman ototoksisuuden riski suurenee sen mukaan, mitä suurempi on potilaan altistus pitkittyneille suurille seerumin huippu- tai jäämäpitoisuuksille. Kehittyvä koklea- tai sisäkorvavaurio ei välttämättä oireile hoidon aikana ja siten varoita potilasta kehittyvästä kuulo-tasapainohermion toksisuudesta. Tällöin potilas voi lääkehoidon lopettamisen jälkeen kuuroutua pysyvästi joko kokonaan tai osittain tai hänellä voi ilmetä toimintakykyä haittaavaa kiertoHuimausta. Aminoglykosidien aiheuttama ototoksisuus ei yleensä korjaannu.

Neuromuskulaarinen toksisuus

Hermo-lihasliitoksen salpausta ja hengityshalvausta on ilmoitettu, kun aminoglykosideja on annettu parenteraalisesti injektiona, paikallisesti tippoina (esim. ortopediseen toimenpiteeseen liittyvässä huuhtelussa, vatsaontelonhuuhtelussa tai empyeeman paikallishoidossa) tai suun kautta. Hengityshalvauksen riski on huomioitava aina aminoglykosideja annettaessa antoreitistä riippumatta. Erityisen tärkeää tämä on silloin, jos potilas saa anesteetteja, hermo-lihasliitosta salpaavia aineita (kuten tubokurariinia, suksametonia, dekametonia) tai massiivisia verensiirtoja, joissa antikoagulanttina on käytetty sitraattia. Jos potilaalla ilmenee hermo-lihasliitoksen salpaus, hengityshalvaus saattaa hävitä antamalla potilaalle kalsiumsuoloja, mutta potilas saattaa tarvita hengityksen mekaanista avustamista. Hermo-lihasliitoksen salpaus ja lihshalvaus on osoitettu laboratoriotokseilla, joille on annettu suuria amikasiiniannoksia.

Nefrotoksisuus

Aminoglykosidit voivat olla nefrotoksisia. **Nefrotoksisuuden riski on suurentunut, jos potilaan munuaistoiminta on heikentynyt, annos on suuri tai hoito kestää pitkään.**

Hoidon aikana on huolehdittava potilaan hyvästä nesteytyksestä, ja munuaistoiminta on arvioitava tavanomaisin menetelmin sekä ennen hoidon aloittamista että päivittäin sen aikana. Annostusta on pienennettävä, jos seuraavanlaista näyttöä munuaisten toimintahäiriöstä ilmenee: lieriösoluja virtsassa, valko- tai punasoluja virtsassa, albuminuria, kreatiniinipuhdistuman pieneneminen, virtsan suhteellisen tiheyden (ominaispainon) pieneneminen, veren ureatyyppiarvon suureneminen, seerumin kreatiniiniarvon suureneminen tai oliguria. Jos atsotemia suurenee tai jos erittyvän virtsan määrä vähenee jatkuvasti, hoito on lopetettava.

Iäkkään potilaan mahdollisesti heikentynyt munuaistoiminta ei välttämättä tule esiin tavanomaisissa seulontatutkimuksissa, kuten veren ureatypen tai seerumin kreatiniinin määrityksessä. Kreatiniinipuhdistuman määrittäminen voi olla hyödyllisempää. Iäkkään potilaan munuaistoiminnan seuranta aminoglykosidihoidon aikana on erityisen tärkeää.

Munuaisten ja kuulo-tasapainohermion toimintaa on seurattava tarkoin, erityisesti jos munuaistoiminnan tiedetään tai epäillään olevan heikentynyt hoitoa aloitettaessa sekä myös silloin jos munuaistoiminta on aluksi normaalia mutta potilaalle kehittyy hoidon aikana merkkejä munuaisten toimintahäiriöstä. Seerumin amikasiinipitoisuutta on mahdollisuuksien mukaan seurattava riittävän pitoisuuden varmistamiseksi ja mahdollisesti toksisen pitoisuuden välttämiseksi. Virtsa on tutkittava sen suhteellisen tiheyden mahdollisen pienenemisen, proteiinien erityksen lisääntymisen ja solujen tai lieriöiden varalta. Veren ureatyyppi, seerumin kreatiniini tai kreatiniinipuhdistuma on määritettävä

säännöllisesti. Kuulonmittauksia on mahdollisuuksien mukaan tehtävä sarjana, silloin kun potilaan ikä mahdollistaa kuulonmittauksen, ja erityisesti suuren riskin potilaille. Jos näyttöä ototoksisuudesta (heitehuimaus, kiertoahuimaus, korvien soiminen, korvien suhina ja kuulonalenema) tai nefrotoksisuudesta ilmenee, lääkkeen käyttö on lopetettava tai annostusta muutettava.

Muiden neuro- tai nefrotoksisten valmisteiden, erityisesti basitrasiniin, sisplatiinin, amfoterisiini B:n, kefaloridiinin, paromomysiinin, viomysiinin, polymyksiini B:n, kolistiinin, vankomysiinin tai muiden aminoglykosidien, samanaikaista ja/tai perättäistä systeemistä, oraalista tai paikallista käyttöä tulee välttää. Muita toksisuusrisiä mahdollisesti lisääviä tekijöitä ovat korkea ikä ja elimistön kuivuminen.

Allergiset reaktiot

Biklin-injektiopullot sisältävät natriumbisulfiittia. Tämä sulfiitti voi aiheuttaa joillekin herkille ihmisille allergistyyppisiä reaktioita, myös anafylaktisia oireita ja hengenvaarallisia tai lievempiä astma-kohtauksia. Sulfiittiherkkyyden kokonaisuıntıvyys yleisväestössä on melko harvinainen ja todennäköisesti vähäistä. Sulfiittiherkkyttä todetaan muita useammin astmaatikkoilla.

Aminoglykosideja ei tule antaa *myasthenia gravista* sairastaville potilaille, ja niitä tulee käyttää varoen potilaille, joilla on jokin muu lihassairaus, esim. Parkinsonin tauti.

Muuta

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

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

Aminoglykosideja tulee käyttää varoen keskosille ja vastasyntyneille, koska näiden potilaiden munuaiset ovat vielä vajaasti kehittyneet ja koska munuaisten kehittymättömyys johtaa aminoglykosidien puoliintumisajan pitkittymiseen seerumissa.

Silmän lasiaiseen annettun amikasiini-injektion jälkeen on ilmoitettu makulan kuduskuoliota, joka on toisinaan johtanut pysyvään näönmenetykseen.

Käyttö raskauden ja imetyksen aikana, ks. kohta 4.6.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Additiivisten vaikutusten riskin vuoksi muita ototoksisia tai nefrotoksisia aineita ei tulisi käyttää samaan aikaan tai perättäin systeemisesti tai paikallisesti. Aminoglykosidi-antibioottien ja kefalosporiinien samanaikaisen parenteraalisen annon on ilmoitettu lisäävän nefrotoksisuutta. Kefalosporiinin samanaikainen käyttö voi seerumin kreatiniinipitoisuuden määrittämisessä tuottaa virheellisen suurentuneen arvon.

Aminoglykosidien sekoittaminen beetalaktaamiantibiootin (penisilliinin tai kefalosporiinin) kanssa *in vitro* saattaa aiheuttaa näiden kummankin lääkeaineen merkitsevän inaktivaation. Seerumin aktiivisuuden vähenemistä voi ilmetä myös silloin, jos aminoglykosidia tai penisilliini-tyyppistä lääkettä annetaan eri antoreittien kautta *in vivo*. Aminoglykosidin inaktivaatio on kliinisesti merkitsevää vain potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt vaikeasti. Inaktivaatio voi jatkua tutkimuksia varten ruumiinnesteistä otetuissa näytteissä ja aiheuttaa virheellisiä aminoglykosidilukemia. Tällaisia näytteitä on käsiteltävä oikein (nopea määrittäminen, jäädytys tai beetalaktamaasikäsitely).

Aminoglykosidien anto yhdessä bisfosfonaattien kanssa suurentaa hypokalsemian riskiä.

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

Tämä amikasiinisulfaattivalmiste sisältää reaktiivista natriumbisulfiittia, joka voi tuhota samanaikaisesti annetun tiamiinin (B1-vitamiinin).

Indometasiini voi nostaa amikasiinin pitoisuutta plasmassa vastasyntyneillä.

Biklinin samanaikaista käyttöä voimakkaiden diureettien (etakryynihapon tai furosemidin) kanssa tulee välttää, sillä diureetit voivat myös aiheuttaa ototoksisuutta. Lisäksi laskimoon annetut diureetit voivat lisätä aminoglykosidien toksisuutta muuttamalla antibioottipitoisuuksia seerumissa ja kudoksissa.

INR-arvojen vaihteluiden tuomat erityisongelmat:

Antibiootteja saaneilla potilailla on havaittu lukuisia tapauksia, joissa oraalisten antikoagulanttien aktiivisuus on lisääntynyt. Riskitekijöitä näyttäisivät olevan infektio tai inflammaatio sekä potilaan ikä ja yleiskunto. Näin ollen on vaikea eritellä infektion ja toisaalta infektion hoidon merkitystä INR-arvojen vaihteluun. Kuitenkin tietyt antibioottiryhmät vaikuttavat toisia enemmän, erityisesti fluorokinolonit, makrolidit, tetrasykliinit, kotrimoksatsoli ja tietyt kefalosporiinit.

4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

Fertilitteetti

Hiirillä ja rotilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei raportoitu vaikutuksia lisääntymiskykyyn tai sikiötoksisuuteen.

Raskaus

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö amikasiini äidinmaitoon. Päätös on tehtävä joko imettämisen tai hoidon keskeyttämisestä.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valmisteen vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Joidenkin haittavaikutusten (ks. kohta 4.8) esiintyminen voi heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Yleensä haittavaikutukset ovat annoksesta riippuvaisia. Tärkeimpiä ovat ototoksiset ja nefrotoksiset reaktiot.

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

hyvin harvinainen (< 1/10 000) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Infektiot Melko harvinaiset	Vastustuskykyisten bakteerien tai hiivasienten aiheuttamat superinfektiot tai kolonisaatio ^a
Veri ja imukudos Harvinaiset	Anemia, eosinofilia
Immuunijärjestelmä Tuntematon	Anafylaktinen vaste (anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki ja anafylaksin kaltainen reaktio), yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus Harvinaiset	Hypomagnesemia
Hermosto Yleiset Harvinaiset Tuntematon	Huimaus Vapina ^a , tuntoharhat, päänsärky ^a , tasapainohäiriö Halvaus ^a
Silmät Harvinaiset	Sokeutuminen, makulan infarkti
Kuulo ja tasapainoelin Yleiset Harvinaiset Tuntematon	Kuulon heikkeneminen Tinnitus ^a , huonokuuloisuus ^a Kuuroutuminen ^a , sensorineuraalinen kuulon heikkeneminen ^a
Verisuonisto Harvinaiset	Hypotensio
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina Tuntematon	Apnea, bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö Melko harvinaiset	Pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos Melko harvinaiset Harvinaiset	Ihottuma Kutina, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos Harvinaiset	Nivelsärky, lihasten nytkähtely ^a
Munuaiset ja virtsatiet Yleiset Harvinaiset Tuntematon	Kohonnut veren ureatyypipitoisuus Oliguria ^a , kohonnut veren kreatiniinipitoisuus ^a , albuminuria ^a , atsotemia ^a , punasoluja virtsassa ^a , valkosoluja virtsassa ^a Akuutti munuaisten vajaatoiminta, toksinen nefropatia, lieriösoluja virtsassa
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat Harvinaiset	Kuume

^a Katso kohta 4.4

Kuten yleensäkin aminoglykosideilla, toksista nefropatiaa ja akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on ilmoitettu markkinoille tulon jälkeisessä seurannassa.

Kaikki aminoglykosidit voivat aiheuttaa ototoksisuutta, nefrotoksisuutta ja hermo-lihasliitoksen salpausta. Tällaisia toksisuuksia ilmenee tavallista useammin potilailla, joiden munuaistoiminta on

heikentynyt; joita hoidetaan muilla ototoksisilla tai nefrotoksisilla lääkkeillä; joiden hoito kestää pitkään ja/tai jotka saavat suositeltua suurempia annoksia (ks. kohta 4.4).

Munuaistoiminnan muutokset korjaantuvat yleensä lääkkeen käytön loputtua.

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

Joskus näönmenetykseen johtanutta makulaarista infarktia on ilmoitettu annosteltaessa laskimoon (amikasiini-injektio silmään).

4.9 Yliannostus

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

Pediatriset potilaat: Jos kyseessä on vastasyntynyt, voidaan harkita myös verenvaihtoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Aminoglykosidit, ATC-koodi: J01GB06

Amikasiinisulfaatti on puolisynteettinen aminoglykosidi, joka estää bakteerien proteiinisynteesiä ja vaikuttaa bakterisidisesti.

Herkkyysmäärittämissä pitoisuusrajat (MIC) $S \leq 16$ mikrog/ml, $I = 32$ mikrog/ml ja $R \geq 64$ mikrog/ml erottavat herkät bakteerit (S) kohtalaisen herkistä (I) tai resistentteistä (R) bakteereista seuraaville: *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* -lajit, non-*enterobacteriaceae*- ja *Staphylococcus*-lajit.

Bakteerilajit	ATCC	MIC (mikrog/ml)
<i>Staphylococcus aureus</i>	29213	1–4
<i>Enterococcus faecalis</i>	29212	64–256
<i>E. coli</i>	25922	0,5–4
<i>P. aeruginosa</i>	27853	1–4

Amikasiini tehoaa seuraaviin gramnegatiivisiin bakteereihin *in vitro*: *Pseudomonas*, *E. coli*, *Proteus* (sekä indolipositiiviset että indolinegatiiviset), *Providencia*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Acinetobacter* ja *Citrobacter freundii*. Näillä lajeilla esiintyy myös hankittua resistenssiä.

Amikasiinille herkkiä grampositiivisia bakteereita *in vitro* ovat penisillinaasia tuottavat ja tuottamattomat stafylokokkikannat, myös eräät metisilliinille resistentit kannat. Streptokokki, pneumokokki ja enterokokki sekä anaerobiset bakteerit ovat resistenttejä amikasiinille.

Amikasiini kestää useimpia aminoglykosidia inaktivoivia entsyymejä, joiden tiedetään hajottavan muita aminoglykosideja.

5.2 Farmakokinetiikka

Amikasiini imeytyy nopeasti intramuskulaarisen annon jälkeen. Huippupitoisuus seerumissa on keskimäärin 21 mikrog/ml, joka saavutetaan tunnin kuluttua 500 mg:n kerta-annoksesta lihakseen. Pitoisuus seerumissa 10 tunnin kuluttua on noin 2,1 mikrog/ml.

Pediatriset potilaat

Tutkimukset eripainoisilla vastasyntyneillä (alle 1,5 kg, 1,5–2,0 kg, yli 2,0 kg), joille annettiin amikasiinia lihakseen 7,5 mg/kg, osoittivat, että puoliintumisaika seerumissa korreloi käänteisesti lapsen iän ja amikasiinin munuaispuhdistuman kanssa. Sama on todettu myös muilla aminoglykosideilla. Jakaantumistilavuus viittaa siihen, että muiden aminoglykosidien tapaan amikasiini jää vastasyntyneillä pääasiassa solunulkoiseen nestetilaan. Toistuva anto joka 12. tunti kaikille yllä mainituista ryhmistä ei osoittanut kumuloitumista viiden vuorokauden jälkeen.

Kun laskimoinfuusiona annetaan 500 mg:n kerta-annos 30 minuutin aikana, huippupitoisuus seerumissa on infuusion päättyessä 38 mikrog/ml ja 30 minuutin kuluttua infuusion päättymisestä 24 mikrog/ml.

Lihaksensisäinen ja laskimonsisäinen anto

Vastasyntyneillä ja erityisesti keskosilla amikasiinin eliminoituminen munuaisten kautta on pienentynyt.

Vastasyntyneillä tehdyssä kertatutkimuksessa (1–6 päivää syntymän jälkeen) tutkittavat jaettiin syntymäpainon mukaisesti ryhmiin (< 2 000 g, 2 000–3 000 g ja > 3 000 g). Amikasiinia annettiin lihaksensisäisesti ja/tai laskimonsisäisesti annoksella 7,5 mg/kg. Puhdistuma vastasyntyneillä, joiden paino oli > 3 000 g, oli 0,84 ml/min/kg, ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin 7 tuntia. Tässä ryhmässä alkuvaiheen jakautumistilavuus oli 0,3 l/kg ja jakautumistilavuus vakaassa tilassa oli 0,5 l/kg. Niissä ryhmissä, joissa syntymäpaino oli pienempi, oli puhdistuma/kg pienempi ja puoliintumisaika pidempi. Toistuvat 12 tunnin välein annetut annokset kaikille edellä mainituille ryhmille eivät osoittaneet lääkeaineen kertymistä 5 vuorokauden jälkeen.

Amikasiinin proteiiniinsitoutuminen on vähäistä, 0–11 % määritysmenetelmästä riippuen. Jakaantumistilavuus on noin 24 litraa eli noin 28 % ruumiinpainosta. Puoliintumisaika seerumissa on noin 2 tuntia munuaistoiminnan ollessa normaali. Amikasiini ei metaboloitu. Se erittyy vaikuttavana aineena glomerulusfiltraation kautta virtsaan, 92 % annetusta annoksesta ensimmäisten 8 tunnin aikana ja 98 % vuorokauden kuluessa.

Munuaisten vajaatoiminnassa erittyminen on paljon hitaampaa.

Amikasiini jakaantuu nopeasti. Pitoisuudet aivo-selkäydinnesteessä ovat pieniä mutta suurenevat, kun aivokalvoissa on tulehdus. Toistuvan annon ei ole todettu aiheuttavan kumuloitumista.

Suositusannosten annon jälkeen terapeuttisia pitoisuuksia löytyy luusta, sydäimestä, sappirakosta ja keuhkokudoksesta sekä merkittäviä pitoisuuksia virtsasta, sapesta, ysköksistä, bronkuseritteistä, soluväli-, pleura- ja nivelnesteistä.

Kun tutkimuksissa annettiin amikasiinia monta annosta vuorokaudessa, havaittiin, että normaaleilla lapsilla pitoisuudet selkäydinnesteessä ovat noin 10–20 % pitoisuuksista seerumissa ja saattavat kohota 50 %:iin aivokalvotulehduksen aikana. Biklin läpäisee istukan ja saavuttaa merkittävän pitoisuuden lapsivedessä. Lapsella huippupitoisuus seerumissa on noin 16 % äidillä esiintyvistä huippupitoisuudesta ja puoliintumisaika seerumissa on lapsella noin 2 tuntia ja äidillä noin 3,7 tuntia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaisia tutkimuksia eläimillä karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole tehty ja mutageenisuutta ei

ole tutkittu. Hermo-lihasliitoksen salpausta on osoitettu eläimillä suuria annoksia käytettäessä. Ks. kohta 4.4.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumbisulfiitti
Natriumsitraatti
Rikkihappo
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Injektionesteen pH on 4,5

6.2 Yhteensopimattomuudet

Bikliniä ei saa sekoittaa samaan infuusionesteeseen muiden lääkkeiden kanssa. Aminoglykosidit ja penisilliinit voivat inaktivoida toisensa *in vitro*, jolloin antibakteerinen vaikutus häviää.

6.3 Kesto aika

Injektioneste: 3 vuotta.
Infuusionesteeseen laimennettu Biklin säilyy 12 tuntia huoneenlämmössä.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Laimentamisen jälkeen: ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Lasinen injektioipullo, joka sisältää steriiliä, kirkasta, väritöntä liuosta.
Pakkauskoko: 5 x 2 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Laskimoinfuusiota varten 500 mg amikasiinia lisätään 100–200 ml:aan 9 mg/ml natriumkloridi-infuusionestettä tai 50 mg/ml glukoosi-infuusionestettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bristol-Myers Squibb AB
Box 15200
167 15 Bromma
Ruotsi

Paikallinen edustaja:
Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab
Metsänneidonkuja 8
02130 ESPOO

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10883

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.1.1993/13.10.2006

10 TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.9.2011