

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amikacin Sopharma, 250 mg/ml süste-/infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks 2 ml süste-/infusioonilahuse ampull sisaldab 500 mg amikatsiini (amikatsiinsulfaadina).  
Üks 4 ml süste-/infusioonilahuse ampull sisaldab 1000 mg amikatsiini (amikatsiinsulfaadina).

INN. *Amikacinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: naatriummetabisulfit (E 233).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus

Amikacin Sopharma on värvitu kuni kahvatukollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Amikatsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud raskete infektsioonide ravi (vt lõik 5.1), kui vähemtoksilised antimikroobsed ained ei ole efektiivsed:

- haiglatekkessed alumiste hingamisteede infektsioonid, sh raske pneumoonia;
- kõhuõõne infektsioonid, sh peritoniit;
- komplitseerunud ja korduvad kuseteede infektsioonid;
- naha ja pehmete kudede infektsioonid, sh põletushaavade infektsioonid;
- bakteriaalne endokardiit;
- operatsioonijärgsed kõhuõõne infektsioonid.

Amikatsiini võib kasutada ka baktereemia raviks, mis on või võib olla seotud eelnimetatud infektsioonidega.

Tavaliselt kasutatakse amikatsiini kombineeritud ravi osana koos teiste sobivate antibiootikumidega, mis toimivad vastavat infektsiooni põhjustavatesse bakteritesse.

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Amikacin Sopharma ööpäevased intramuskulaarsed ja intravenoossed annused on samad. Enne ravi alustamist amikatsiiniga tuleb hinnata neerufunktsiooni, määrata kreatiniini kliirens ja kreatiniini seerumikontsentratsioon. Neid näitajaid tuleb kogu ravi vältel perioodiliselt kontrollida.

Amikatsiini manustamine ühekordse ööpäevase annusena ei ole soovitatav järgnevatel juhtudel:

- üle 65-aastastele patsientidele;
- neerufunktsiooni häirega patsientidele;
- kui ravi kestus ületab 10 päeva;

- neutropeeniaga patsientidele;
- grampositiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonide ja *Pseudomonas*'e ning *Serratia* poolt tekitatud infektsioonide korral.

#### Normaalse neerufunktsiooniga patsiendid

##### *Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest:*

Normaalse neerufunktsiooniga (kreatiniini kliirens  $\geq 50$  ml/min) täiskasvanutele ja noorukitele on intramuskulaarne või intravenoosne manustamine soovitatav annuses 15 mg/kg ööpäevas, mida võib manustada ühekordse annusena või jagada kaheks võrdseks annuseks, s.o 7,5 mg/kg iga 12 tunni järel. Maksimaalne ööpäevane annus ei tohi ületada 1,5 g. Endokardiidi ja febrilise neutropeenia korral tuleb manustada kaks korda ööpäevas, sest puuduvad andmed, mille alusel võiks soovitada manustamist üks kord ööpäevas.

##### *4 nädala kuni 12 aasta vanused lapsed*

Normaalse neerufunktsiooniga 4 nädala kuni 12 aasta vanustele lastele on intramuskulaarse või intravenoosse (aeglase intravenoosse infusiooni) manustamise korral soovitatav annus 15...20 mg/kg/ööpäevas, mida võib manustada üks kord ööpäevas või 7,5 mg/kg iga 12 tunni järel. Endokardiidi ja febrilise neutropeenia korral tuleb annustada kaks korda ööpäevas, sest puuduvad andmed, mille alusel võiks soovitada manustamist üks kord ööpäevas.

##### *Ajalised vastündinud*

Löökkannus on 10 mg/kg manustatuna üks kord ööpäevas, sellele järgneb 7,5 mg/kg iga 12 tunni järel (vt lõik 4.4 ja 5.2).

##### *Enneaegsed vastündinud*

Soovitatav annus on 7,5 mg/kg iga 12 tunni järel (vt lõik 4.4 ja 5.2).

##### *Erisoovitud intravenoosel manustamisel*

Amikatsiini ei tohi süstida veenisiseselt ilma eelnevalt lahjendamata. Lahus tuleb infusiooniks ette valmistada lahjendades 500 mg ravimit 200 ml 0,9% steriilse füsioloogilise lahusega või mõne muu sobiliku lahusega (5% glükoosilahus). 1000 mg annus tuleb manustada 1 tunni jooksul, 500 mg annus 30 minuti või 1 tunni jooksul. Infusiooni kestus lastel ja noorukitel peab olema 30...60 minutit ja vastündinutel 1...2 tundi. Pediaatrias sõltub kasutatava lahusti maht patsiendi poolt talutava kasutatava amikatsiini kogusest.

##### *Ülekaalulised patsiendid*

Ööpäevane maksimaalne annus ei tohi ületada 1,5 g.

##### *Üle 65-aastased patsiendid*

Enne ravi alustamist amikatsiiniga tuleb kontrollida neerufunktsiooni. Neerufunktsiooni languse korral vt „Annustamine neerufunktsiooni häire korral“.

Amikatsiini manustamine ühekordse ööpäevase annusena ei ole soovitatav üle 65-aastastele patsientidele, neerufunktsiooni häirega patsientidele, juhul kui ravi kestvus ületab 10 päeva, neutropeenia korral, grampositiivsete mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonide ja *Pseudomonas*'e ning *Serratia* poolt tekitatud infektsioonide korral.

Kuseteede komplitseerumata infektsiooni raviks (välja arvatud *Pseudomonas* 'e poolt tekitatud infektsioonid) manustatakse ravim lihasesiseselt või intravenoosse infusioonina annuses 250 mg iga 12 tunni järel.

*Pseudomonas* 'e poolt tekitatud infektsioonide ravis kasutatav annus on 500 mg, mis manustatakse iga 8 tunni järel. Ööpäevane annus ei tohi ületada 1,5 g.

Maksimaalne täiskasvanute ravi koguanus ei tohi ületada 15 g.

Ravi keskmine kestus intramuskulaarse manustamise korral on 7...10 päeva ja intravenoosse manustamise korral 5...7 päeva.

Ravitoime tundlikele patogeenidele saavutatakse 24...48 tunni jooksul pärast ravi algust. Kui 3...5 päevaga ravivastust ei saada, tuleb ravi katkestada. Ravivastust ei pruugita saada septiliste kollete olemasolul, mis vajaksid kirurgilist drenaazi, või resistentsete mikroorganismide korral.

Kui peetakse vajalikuks üle 10 päeva kestvat ravi (ravile raskesti alluvad või komplitseerunud infektsioonid), tuleb hinnata kasu/riski suhet. Kui ravi siiski pärast 10. päeva jätkatakse, tuleb regulaarselt jälgida amikatsiini kontsentratsiooni vereplasmas ja kontrollida neerude ning kuulmis- ja vestibulaaraparaadi funktsiooni.

#### Neerufunktsiooni häirega patsiendid (kreatiniini kliirens < 50 ml/min)

- ei ole soovitatav manustada ühekordse ööpäevase annusena;
- vajalik on neerufunktsiooni jälgimine ning sobiva annuse ja manustamisintervalli kasutamine;
- annus määratakse lähtuvalt kreatiniini kliirensist ja kreatiniini sisaldusest vereseerumis.

Tavaline annus pikendatud intervalliga:

Kui patsiendi seisund on stabiilne ja kreatiniini kliirens ei ole teada, tuleb annuste intervalli arvutamiseks korrutada seerumi kreatiniini väärtus üheksaga, nt kui seerumi kreatiniini väärtus 2 mg/100 ml, tuleb amikatsiini tavaline annus (7,5 mg/kg) manustada iga 18 tunni järel.

Vähendatud annus tavalise annustamistevahelise intervalliga :

Ravi alustatakse annusega 7,5 mg/kg. Säilitusannus manustatakse 12 tunni järel ja see arvutatakse järgmisest valemist lähtuvalt:

$$\text{Säilitusannus} = \frac{\text{Patsiendi ClCr (ml/min)} \times \text{algannus(mg)}}{\text{Normaalne ClCr (ml/min)}}$$

ClCr = kreatiniini kliirens

#### Manustamisviis

Intramuskulaarne või intravenoosne.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus amikatsiini või teiste aminoglükosiid-antibiootikumide suhtes (on täheldatud ristuvat ülitundlikkust selle rühma antibiootikumidele) või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes, mis on loetletud lõigus 6.1.

*Myasthenia gravis.*

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Oto- ja nefrotoksilisuse teket seostatakse suurte annuste, neerufunktsiooni häire või ravimi pikaajalise kasutusega. Toksiliste toimete esinemise riski võivad suurendada veel järgmised faktorid: patsiendi kõrge vanus ja dehüdratsioon. Oto- ja nefrotoksilisuse tekke tõttu ei tohi amikatsiini plasmakontsentratsioon ületada 30...35 mikrogrammi/ml. Pikaajalise ravi korral amikatsiiniga tuleb jälgida neeru- ja kuulmisfunktsiooni. Esiku-teonärvi kahjustusega patsientidele ei ole amikatsiini manustamine soovitatav, või kui see on kliiniliselt näidustatud, siis rakendada ettevaatust.

Silindrite, erütrotsüütide, leukotsüütide või albumiini ilmumisel uriini, kreatiniini kliirensi vähenemisel, uriini tiheduse vähenemisel, kreatiniini kliirensi langusel või kreatiniini sisalduse suurenemisel seerumis, oliguuria või progresseeruva asoteemia tekkimisel tuleb ravi katkestada ja patsienti koheselt hüdreerida.

Ravi ajal peab patsient olema hästi hüdreeritud ja ravi alguses tuleb kontrollida neerufunktsiooni, eriti neerufunktsioonihäirega patsientidel. Samuti tuleb ravi ajal hoolikalt neerufunktsiooni kontrollida, see on eakatel puhul eriti oluline. Soovitatav on korduvalt teha audiomeetriat, eriti kõrge riskiga

patsientidel. Kui võimalik, tuleb ka kaks korda nädalas jälgida amikatsiini kontsentratsiooni seerumis vältimaks kõrgete kontsentratsioonide teket, mis on potentsiaalselt toksilised.

Operatsioonide korral peab anestezioloog olema informeeritud, et patsient saab ravi amikatsiiniga, sest sellisel juhul võib neuromuskulaarne blokaad võimenduda.

Aminoglükosiidid toimivad leeliselises keskkonnas.

Amikatsiini ei tohi kasutada, kui antibiogramm näitab haigust põhjustavate patogeenide tundlikkuse puudumist sellele ravimile.

Aminoglükosiidid ei toimi enamusse anaeroobsetesse mikroorganismidesse.

Enamusel enterokokkide ja streptokokkide tüvedel on amikatsiinile loomupäraselt madal resistentsuse tase; seda loomupäraselt madalat resistentsuse taset saab potentseerida penitsilliinide samaaegse manustamisega.

Amikatsiini ei tohi kasutada botulismi korral (vt lõik 4.5).

Ravim sisaldab abiainena naatriummetabisulfitit. Harvadel juhtudel võib see tundlikel isikutel põhjustada raskeid ülitundlikkusreaktsioone ja bronhospasmi. Astmahaigetel patsientidel täheldatakse sagedamini suurenenud tundlikkust sulfiididele.

Ravimi manustamisel annuses 1 g, tõuseb naatriumisisaldus 1,29 mmol Na (29,84 mg), mis on oluline piiratud naatriumisisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

#### Kasutamine lastel

Enneaegsetel lastel ja vastsündinutel tuleb aminoglükosiide kasutada ettevaatusega, sest selliste patsientide neerufunktsioon ei ole lõplikult välja arenenud, mis võib põhjustada nende ravimite poolväärtusaja pikendamist vereplasmas.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

- Võimendunud oto- ja nefrotoksilisuse tõttu tuleb amikatsiini samaaegset kasutamist koos teiste aminoglükosiididega vältida.
- Amikatsiini samaaegset/järjestikust suukaudset, süsteemset või paikset kasutamist koos teiste potentsiaalselt nefrotoksiliste või ototoksiliste ravimitega, nt batsitratsiin, tsisplatiin, amfoteritsiin B, tsefaloridiin, paromomütsiin, polümüksiin B, kolistiin, vankomütsiin, tuleb vältida.
- Amikatsiin suurendab botulismitoksiini toimet, mistõttu tuleb botulismi korral selle manustamist vältida.
- Aminoglükosiidide samaaegset manustamist koos tugevate diureetikumide, nagu furosemiidi või etakrüünhappega tuleb vältida, kuna diureetikumid ise võivad põhjustada ototoksilist toimet. Lisaks võivad diureetikumid intravenoosel manustamisel võimendada aminoglükosiidide toksilist toimet, muutes aminoglükosiidide kontsentratsiooni seerumis ja kudedes.
- Amikatsiini samaaegne manustamine koos perifeersete lihasrelaksantidega pikendab neuromuskulaarset blokaadi, mis võib põhjustada apnoed.
- Beetalaktaamantibiootikumide ja aminoglükosiidide vahel on kemoterapeutilisest aspektist vaadatuna sünergistlik toime. Harvadel juhtudel võib aminoglükosiidide segamine beetalaktaamantibiootikumidega *in vivo* põhjustada nende olulise vastastikuse inaktiveerumise. Seerumi aktiivsuse vähenemine võib samuti olla tulemuseks, kui aminoglükosiide või penitsilliini-tüüpi ravimit manustatakse erinevatel viisidel *in vivo*. Aminoglükosiidide inaktiveerumine on kliiniliselt oluline ainult raske neerufunktsiooni häirega patsientide puhul. Aminoglükosiidide ja bakteriostaatilise toimega antibiootikumide vahel (tetratsükliinid, klooramfenikool, linkosamiidid) eksisteerib antagonistlik toime.

#### Kasutamine lastel

Indometatsiin võib vastsündinutel suurendada amikatsiini plasmakontsentratsiooni.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus: Andmed aminoglükosiidide kasutamise kohta rasedatel naistel on ebapiisavad. Manustatuna rasedatele, võivad aminoglükosiidid loodet kahjustada. Aminoglükosiidid läbivad platsentaarbarjääri. On teateid täielikust, pöördumatust kahepoolsest kaasasündinud kurtusest nendel lastel, kelle emad on raseduse ajal saanud ravi streptomütsiiniga. Kuigi teiste aminoglükosiididega ravitud rasedatel loote ja vastsündinu kõrvaltoimeid ei ole täheldatud, jääb siiski potentsiaalne kahjustuste risk. Amikatsiini reproduktsioonitoksilisuse uuringud hiirtel ja rottidel ei näidanud andmeid kahjuliku mõju kohta fertiilsusele või lootele. Kui amikatsiini on kasutatud raseduse ajal või naine rasehtub ravi ajal, tuleb teda informeerida ravimi võimalikust loodet kahjustavast toimest.

Imetamine: ei ole andmeid, kas amikatsiin eritub rinnapiima. Tuleb langetada otsus, kas katkestada rinnaga toitmine või loobuda ravist.

Amikatsiini võib kasutada raseduse ajal ja vastsündinutel vaid siis, kui see on kliiniliselt vajalik ning asjakohase meditsiinilise jälgimise tingimustes (vt lõik 4.4).

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Manustamisel ambulatoorsetele patsientidele on autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel vajalik ettevaatus, sest võivad esineda kõrvaltoimed, nt tasakaaluhäired.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kõik aminoglükosiidid võivad põhjustada pöördumatut kuulmiskahjustust, esiku-teonärvi kahjustust, neerutoksilisust või neuromuskulaarset blokaadi (vt lõik 4.4). Neid toksilisi ilminguid on täheldatud sagedamini neerukahjustusega haigetel, samaaegselt teisi ototoksilisi või nefrotoksilisi ravimeid saanud haigetel ning haigetel, kes on saanud ravi soovitatust kauem ja/või suuremates annustes. Esiku-teonärvi kahjustus väljendub alguses kõrgete helisageduste kuulumisraskuse languses, kusjuures vestibulaarparaadi häired vertiigos ja tasakaaluhäiretes.

Teised harvateatatud kõrvaltoimed on nahalööbed, ravimpeavalu koos palavikuga, paresteesia, treemor, iiveldus ja oksendamine, eosinofiilia, artralgia, hüpotensioon ja hüpomagneseemia. Peale amikatsiini silmasisest manustamist on teatatud silma võrkkesta kärebumisest (reetina infarkt), mis mõnikord on viinud püsiva nägemiskaoni.

Allpool on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemide kaupa ja absoluutse esinemissageduse järgi vastavalt MedDRA konventsioonile, kasutatakse järgmist terminoloogiat:

- Väga sage ( $\geq 1/10$ )
- Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ )
- Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ )
- Harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ )
- Väga harv ( $< 1/10\,000$ ),
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

##### Vere ja lümfisüsteemi häired:

Harv – aneemia, eosinofiilia.

##### Immuunsüsteemi häired:

Teadmata – anafülaktilised ilmingud (anafülaktiline reaktsioon, anafülaktiline šokk, anafülaktoidne reaktsioon), ülitundlikkusreaktsioonid.

##### Ainevahetus ja toitumishäired:

Harv – hüpomagneseemia.

Närvisüsteemi häired:

Harv – treemor, paresteesia, peavalu  
Teadmata – paralüüs, tasakaaluhäired.

Silma kahjustused:

Teadmata – pimedaks jäämine, neurosensoorne pimedus.

Kõrva ja labürindi häired:

Teadmata – kurtus, neurosensoorne kurtus.

Vaskulaarsed häired:

Harv – hüpotensioon.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

Teadmata – apnoe, bronhospasm.

Seedetraktihäired:

Harv – iiveldus, oksendamine.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Harv – lööve  
Teadmata – sügelus, urtikaaria.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:

Harv – artralgia.

Neerude ja kuseteede häired:

Teadmata – äge neerupuudulikkus, toksiline nefropaatia, oliguuria, albuminuuria, leukotsüütide ja erütrotsüütide esinemine uriinis, seerumi kreatiniinisalduse suurenemine, asoteemia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Harv – palavik.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine võib põhjustada nefrotoksilisust, ototoksilisust või kuraare-taolist efekti (neuromuskulaarset blokaadi).

Üleannustamisel või toksiliste reaktsioonide tekkimisel tuleb amikatsiini manustamine lõpetada ja vajadusel forsseerida diureesi amikatsiini vereringest eritumise kiirendamiseks. Peritoneaaldialüüs või hemodialüüs võib aidata verre kuhjunud amikatsiini eemaldada. Amikatsiini verest eemaldamiseks on hemodialüüs efektiivsem kui peritoneaaldialüüs.

Neuromuskulaarse blokaadi tekkimisel on näidustatud kaltsiumisoolade või neostigmiini intravenoosne manustamine. Respiratoorse paralüüsi korral tuleb rakendada kunstlikku hingamist.

Lapsed

Vastsündinutel võib kaaluda plasmafereesi.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: antibakteriaalsed ained süsteemseks kasutamiseks, aminoglükosiidid, teised aminoglükosiidid, ATC-kood: J01GB06.

Amikatsiin kuulub aminoglükosiidide gruppi; tegemist on kanamütsiin A poolsünteetilise derivaadiga. Aminoglükosiidid on laia toimespektriga antibiootikumid, eriti aeroobsete ja fakultatiivsete anaeroobsete gramnegatiivsete bakterite suhtes, nt *Enterobacteriaceae* ja *Pseudomonas aeruginosa*.

Tundlikesse organismidesse avaldavad nad kiiret bakteritsiidset toimet. Amikatsiin toimib bakteritsiidsetel järgmistesse tekitajatesse: *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.

Amikatsiinile tundlikud grampositiivsed tekitajad on *S. aureus*, k.a metitsilliin-resistentsed tüved. Toime on mõnedesse *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp. tüvedesse.

#### Toimemehhanism

Amikatsiini toimemehhanism on teiste aminoglükosiidide omale sarnane: pöördumatu seondumine bakteri ribosoomivalgu 30S alaühikuga, mis põhjustab valgusünteesi inhibeerimise ja geneetilise koodi valelugemise; seejärel lülitatakse tsütoplasma membraani vale valk, selle struktuur rikutakse ja aminoglükosiid saab tungida raku.

Amikatsiini molekulis alfa-hüdroksüvõihappe jäägi olemasolu muudab ta *Pseudomonas*'e ja *Enterobacteria* (mis on resistentsed teistele aminoglükosiididele) poolt produtseeritavate ensüümide suhtes mitte tundlikuks. 86% gentamütsiin-resistentsetest enterobakteritest leiti olevat amikatsiinile tundlikud.

#### Resistentsuse mehhanism(id)

Resistentsus amikatsiinile kujuneb järgmiste mehhanismide abil:

– Ensümaatiline inaktivatsioon: aminoglükosiidi molekuli ensümaatilise modifitseerimine on kõige väljendunud resistentsuse mehhanism. Seda vahendavad atsetültransferaasid, fosfotransferaasid või nukleotidüültransferaasid, mis on plasmiidide poolt kodeeritud. Tänu oma vastupanuvõimele aminoglükosiidi-inaktiveerivate ensüümidele on amikatsiin näidanud oma efektiivsust paljude aminoglükosiid-resistentsete bakterite vastu.

– Vähenenud penetratsioon ja aktiivne effluks: Neid resistentsuse mehhanisme on täheldatud *Pseudomonas aeruginosa* korral. Hiljutised andmed viitavad sama mehhanismi ilmsiks tulekut ka *Acinetobacter* spp puhul.

– Toimekoha struktuuraalsed muutused: Modifikatsioon ribosoomi siseselt on olnud resistentsuse tekkemehhanismiks ainult üksikjuhtudel.

Ravi ajal tekkiv resistentsus on ebatavaline. Amikatsiini ja teiste aminoglükosiidantibiootikumide vahel on osaline ristuv resistentsus.

#### **Murdepunktid**

Vastavalt EUCAST'ile kehtivad amikatsiinile järgmised piirväärtused:

<b>Mikroorganism</b>	<b>EUCAST murdepunktid (mg/l)</b>	
	S <=	R >
Enterobacteriaceae; Pseudomonas, Acinetobacter ja Staphylococcus	8	16
Liigiga mitteseotud murdepunktid*	8	16

\*Need põhinevad peamiselt seerumi farmakokineetikal.

#### PK/PD suhe

Kõige olulisemad PK/PD parameetrid ennustamaks amikatsiini bakteritsiidset toimet on maksimaalse seerumikontsentratsiooni (C<sub>max</sub>) ja minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) suhe vastava patogeeni jaoks. C<sub>max</sub>/MIC suhet 8:1 või 10:1 loetakse efektiivseks baktereid tapvaks ja bakterite uuesti kasvamist vältivaks suhteks.

Amikatsiinil on post-antibiootiline efekt nii in vitro kui in vivo. Post-antibiootiline efekt lubab pikendada annustamisintervalli ilma enamuse gramnegatiivsete bakterite vastase toime kadumiseta.

#### Resistentsuse mehhanism(id)

Resistentsus amikatsiinile kujuneb järgmiste mehhanismide abil:

- Ensümaatiline inaktivatsioon: aminoglükosiidi molekuli ensümaatiline modifitseerimine on kõige väljendunud resistentsuse mehhanism. Seda vahendavad atsetültransferaasid, fosfotransferaasid või nukleotidüültransferaasid, mis on plasmiidide poolt kodeeritud. Tänu oma vastupanuvõimele aminoglükosiidi-inaktiveerivate ensüümidele on amikatsiin näidanud oma efektiivsust paljude aminoglükosiid-resistentsete bakterite vastu.
- Vähenenud penetratsioon ja aktiivne effluks: Neid resistentsuse mehhanisme on täheldatud *Pseudomonas aeruginosa* korral. Hiljutised andmed viitavad sama mehhanismi ilmsiks tulekut ka *Acinetobacter* spp puhul.
- Toimekoha struktuuralsed muutused: Modifikatsioon ribosoomi siseselt on olnud reistentsuse tekkemehhanismiks ainult üksikjuhtudel. Ravi ajal tekkiv resistentsus on ebatavaline. Amikatsiini ja teiste aminoglükosiidantibiootikumide vahel on osaline ristuv resistentsus.

#### Amikatsiini toimespekter:

Omandatud resistentsuse esinemine võib teatud liikide jaoks geograafiliselt ja ajaliselt varieeruda, mistõttu on vajalik kohalik informatsioon resistentsuse kohta, eriti raskete infektsioonide ravis. Kui kohalikul tasandil on resistentsus selline, et vähemalt mõnede infektsioonitüüpide puhul kasutamine võiks osutuda küsitavaks, tuleks vajadusel ekspertidega nõu pidada.

#### **Tavaliselt tundlikud liigid**

##### **Grampositiivsed aeroobid**

*Staphylococcus aureus* (MSSA)

Koagulaasnegatiivsed stafülokokid (MSCNS)

##### **Gramnegatiivsed aeroobid**

*Aeromonas* spp.

*Campylobacter* spp.

*Citrobacter freundii*

*Citrobacter koseri*

*Enterobacter cloacae*

*Haemophilus influenzae*<sup>s</sup>

*Francisella tularensis*

*Klebsiella oxytoca*

*Morganella morganii*

*Proteus mirabilis*

*Proteus vulgaris*

*Providencia rettgeri*

*Providencia stuartii*

*Salmonella enterica*

*Serratia liquefaciens*

*Shigella* spp.

*Yersinia enterocolitica*

*Yersinia pseudotuberculosis*

##### **Atüüpilised bakterid**

*Mycobacterium* spp.

#### **Liigid, mille puhul omandatud resistentsus võib olla probleem**

##### **Grampositiivsed aeroobid**

*Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>+</sup>

Koagulaas-negatiivsed stafülokokid (MSCNS)<sup>+</sup>

##### **Gramnegatiivsed aeroobid**

*Acinetobacter* spp.

*A. baumannii*

*Enterobacter aerogenes*

*Escherichia coli*

*Klebsiella pneumoniae*

*Pseudomonas aeruginosa*<sup>l</sup>



*Serratia marcescens*

## Loomupäraselt resistentsed patogeenid

### Grampositiivsed aeroobid

*Enterococci*

*Streptococci*

- Grupp A *pyogenes*

- Grupp B,C,G

- *S. pneumoniae*

### Gramnegatiivsed aeroobid

*Burkholderia cepacia*

*Stenotrophomonas maltophilia*

### Anaeroobid

*Bacteroides* spp.

*Clostridium perfringens*

*Clostridium difficile*

*Prevotella* spp.

### Teised mikroorganismid

*Chlamydia* spp.

*Chlamydophila* spp.

*Mycoplasma* spp.

*Ureaplasma urealyticum*

<sup>§</sup> Enamuse isolaatide loomulik keskmine tundlikkus.

<sup>1</sup> Isolaatide resistentsuse määr teatud patsientide grupis, nt tsüstilise fibroosiga patsientidel on 2-10%.

Lühendid:

MSSA = Metitsilliin-tundlik *Staphylococcus aureus*,

MRSA = Metitsilliin-resistentne *Staphylococcus aureus*

MSCNS = Metitsilliin-tundlik koagulaas-negatiivsed stafülokokid

<sup>+</sup> kõrge resistentsuse tase (> 50%) ühes või mitmes EL piirkonnas.

*Muud märkused:*

Aminoglükosiide on väga hea kombineerida teiste grampositiivsete kokkide vastaste antibiootikumidega.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Imendumine

Intramuskulaarselt manustatud amikatsiin imendub väga kiiresti. Pärast parenteraalset manustamist tungib kergesti ekstratsellulaarsetesse vedelikesse ja väike osa tungib liikvoris.

Plasmakontsentratsiooni maksimum saabub 1 tund pärast intramuskulaarset manustamist. Pärast ühekordset 250 mg intramuskulaarset manustamist on plasmakontsentratsiooni maksimum peale 2 tundi 563 mg/ml ja 12 tundi hiljem 163 mg/ml.

7,5 mg/kg annuse manustamisel tervetele täiskasvanutele 30-minutilise intravenoosse püsiinfusioonina oli infusiooni lõpuks keskmine maksimaalne kontsentratsioon vereseerumis 38 mikrogrammi/ml.

Annuse 15 mg/kg manustamisel 30-minutilise intravenoosse infusioonina tervetele täiskasvanutele oli infusiooni lõpuks maksimaalne seerumikontsentratsioon ligikaudu 77 mikrogrammi/ml ning kontsentratsioonid 1 ja 12 tundi pärast infusiooni vastavalt 47 ja 1 mikrogrammi/ml. Eakatel haigetel, keskmise kreatiini kliirensiga 64 ml/min, oli keskmine maksimaalne seerumisisaldus 55 mikrogrammi/ml pärast 15 mg/kg manustamist 30-minutilise veeniinfusioonina ning sisaldused 12 ja 24 tundi pärast infusiooni lõppu vastavalt 5,4 ja 1,3 mikrogrammi/ml. Korduval 15...20 mg/kg annuse manustamise uuringutes, kus ravimit manustati normaalse neerufunktsiooniga patsientidele üks kord ööpäevas, kumuleerumist ei täheldatud.

### Jaotumine

Ravim seondub plasmavalkudega vähesel määral, vähem kui 20%. Jaotub hästi kudedesse – südamesse, sappi, kopsudesse, rögasse, bronhisekreeti, soole-, pleura- ja sünoviaalvedelikku. Ravim läbib kiiresti sisekõrva perilümfi ja läbib ka platsentaarbarjääri. Uriinis saavutatakse kõrge kontsentratsioon. Vähestes kogustes on amikatsiini leitud rinnapiimas. Ravim ei läbi hematoentsefaalbarjääri

#### Biotransformatsioon

Amikatsiin ei metaboliseeru.

#### Eritumine

Amikatsiin eritub muutumatul kujul glomerulaarfiltratsioonil. Eliminatsiooni poolväärtusaeg normaalse neerufunktsiooniga patsientidel on 2...3 tundi. Pärast 500 mg amikatsiini intravenooset manustamist eritub 87% antibiootikumist uriiniga 6 tunni jooksul ja 95% eritub 24 tunniga. Amikatsiini saab eemaldada ka hemodialüüsi abil ning vähesemal määral ka peritoneaaldialüüsil. Sõltuvalt dialüüsi meetodist on 8 tunni jooksul võimalik eemalda vastavalt 50% (vahemikus 29...81%) või 40...80% manustatud annusest.

#### Lapsed

Uuringus väikelastel, kus ravimit manustati mitme annusena päevas, oli ravimi kontsentratsioon liikvoris 10...20% vereseerumis olevast, mis suurenes meningiidi korral 50%-ni.

#### Intramuskulaarne ja intravenoosne manustamine

Vastsündinutel ning eriti enneagsetel on amikatsiini eliminatsioon neerude kaudu vähenenud. Uuringus vastsündinutel (vanuses 1...6 päeva) grupeeriti nad vastavalt sünnikaalule (< 2000, 2000...3000 ja > 3000 g). Amikatsiini manustati lihase- ja/või veenisiseselt annuses 7,5 mg/kg. Vastsündinute rühmas sünnikaaluga > 3000 g oli kliirens 0,84 ml/min/kg ning terminaalne poolväärtusaeg ligikaudu 7 tundi. Selles grupis olid esialgne jaotusruumala ja püsikontsentratsiooni jaotusruumala vastavalt 0,3 ml/kg ja 0,5 mg/kg. Väiksema sünnikaaluga rühmades oli kliirens/kg kohta väiksem ning poolväärtusaeg pikem. Korduval manustamisel iga 12 tunni järel ei täheldatud 5 päeva jooksul akumulatsiooni.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Amikatsiini kartsinogeense potentsiaali määramiseks ei ole pikaajalisi loomkatseid teostatud. Mutageensust ei ole uuritud. Amikatsiini manustamisel rottidele annustes, mis olid 10 korda suuremad inimestel kasutatavast ööpäevasest annusest, ei täheldatud toimet isas- või emasloomade fertiilsusele. Amikatsiin on nefro-, oto- ja neurotoksiline. Aminoglükosiididel kui ravimiklassil on täheldatud loote sisekõrva ja neerukahjustuse tekke riski.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriummetabisulfit (E 233)  
Naatriumtsitraat  
Väävelhape (pH korrigeerimiseks)  
Süstevesi.

### **6.2 Sobimatus**

Amikatsiini ei tohi *in vitro* segada beetalaktaamantibiootikumide ja novobiotsiiniga, tekib lahustumatu jääk ja inaktiveerumine.

### **6.3 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

### Kõlblikkusaeg pärast manustamiskõlblikuks muutmist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 25°C lahustatuna 0,9% NaCl lahusega ja 6 tunni jooksul lahustatuna 5% glükoosilahusega.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab säilimisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada 24 tundi temperatuuril 2°C kuni 8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravim ei vaja säilitamisel eritingimusi.  
Mitte lasta külmuda.

Säilitustingimusi pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

2 või 4 ml mahuga värvitust klaasist süste-/infusioonilahuse ampullid, ampulli avamiskoht on märgitud värvilise täpiga.

2 ml ampullid: 10 ampulli PVC fooliumist blistris, 1 või 10 blistrit kartongkarbis koos pakendi infolehega.

4 ml ampullid: 10 ampulli PVC fooliumist blistris, 1 või 5 blistrit kartongkarbis koos pakendi infolehega.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele koheselt pärast kasutamist.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

SOPHARMA AD  
16 Iliensko Shosse Str.  
Sofia 1220  
Bulgaaria

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

907716

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 10.05.2016

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

oktoober 2016